

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR
MEDISCHE MICROBIOLOGIE



nederlandse vereniging voor medische microbiologie

Thema's:

Orthopedische infecties

Bacteriofaagtherapie

Necrotiserende pneumonie na tonsillitis

In memoriam Rolf Vreede

Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie

Het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM) informeert lezers over zowel fundamentele als klinische relevante ontwikkelingen binnen het vakgebied. Ook biedt het plaats voor promoties, symposium- en congresverslagen en cursusaankondigingen.

NVMM-secretariaat

Postbus 21020, 8900 JA Leeuwarden
Tel. (058) 293 94 95
Fax (058) 293 92 00
E-mail: secretariaat@nvmm.nl
Internet: www.nvmm.nl

Hoofredactie

Dr. Esther Heikens, dr. Bert Mulder

Redactie

Dr. Jarne M. van Hattem, Nicolien M. Hanemaaijer, dr. Jaap J. van Hellemond, Maarten Heuvelmans, Jan A. Kaan, dr. Bob Meek, dr. Janette C. Rahamat-Langendoen, Gro L. Vlaspolder, dr. René te Witt

Redactiesecretariaat

Alphatekst, Marina Kapteyn
Baronie 42
2405 XG Alphen aan den Rijn
tel. 06 12076835
marina@alphatekst.nl

Frequentie 4 x per jaar. Alle rechten voorbehouden. Op deze uitgave is het redactiereglement van toepassing.

Niets uit deze uitgave mag worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie. De redactie verklaart dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld; evenwel kan de redactie op geen enkele wijze instaan voor de juistheid of volledigheid van de informatie. De redactie aanvaardt dan ook geen enkele aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die het gevolg is van bedoelde informatie. Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op hun professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.

Inhoud

Van de redactie

Thema: orthopedische infecties en bacteriofaagtherapie 99
Nicolien Hanemaaijer

Thema: Orthopedische infecties

De kracht van samenwerken binnen Noordost-Nederland: het NINJA-netwerk 100
Marjan Wouthuyzen-Bakker, namens het NINJA-kernteam

Perioperatieve antibioticumprofylaxe bij gewrichtsprothesechirurgie 105
Een overzicht
Karin Veerman, Heiman Wertheim

Rifampicine bij orthopedische infecties 111
Een historisch overzicht
Henk Scheper, Suzanne van Asten, Robert van der Wal, Mark de Boer

Editorial

Feuilleton faagtherapie 119
Marc Bonten

Thema: Bacteriofaagtherapie

Inzicht in bestrijding van resistentiemechanismen bij faagtherapie 121
Deel 1: De biologie van fagen
Julia Egido, Pieter-Jan Haas, Annabel Niessen

De belofte van bacteriofaagenbehandeling: wat zijn de mogelijkheden? 126
Esmée Ruizendaal, Nikolai Saperkin, Pieter-Jan Haas

Juridische aspecten van fecestransplantatie in Nederland 133
Ed Kuijper, Liz Terveer, Paul le Brun, Josbert Keller, Hein Verspaget

Casuïstiek

Necrotiserende pneumonie na een tonsillitis met een huiduitslag 137
Rebecca van Grootveld, Emiel Marges, Annemarie Slats, Ed Kuijper, Linda Wammes

Boekbespreking

De geschiedenis van de klinische virologie in Nederland 142
Een boek in twee versies
Louis Kroes

In Memoriam

Dr. Rolf Vreede (1952-2020) 146
Leo Smeets

Promoties en oraties

Promoties 147

Thema: orthopedische infecties en bacteriofaagtherapie

Nicolien Hanemaaijer

Geachte lezer,

In dit derde nummer van het *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* in 2020 pakken we de draad weer op, met artikelen waar we voor de start van de SARS-CoV2-pandemie mee bezig waren. In deze editie vindt u een combinatie van de thema's orthopedische infecties en bacteriofaagtherapie. Voor de editorial bij de artikelen binnen het thema bacteriofaagtherapie verwijs ik naar de bijdrage van Marc Bonten, gastredacteur.

Het eerste thema van dit nummer betreft drie artikelen over orthopedische infecties. Een complexe infectie waar bij uitstek de samenwerking tussen internist-infectiologen, artsen-microbioloog en orthopedische chirurgen centraal staat. Marjan van Wouthuyzen-Bakker beschrijft deze samenwerking voor Noord-Oost Nederland, die plaatsvindt binnen het Northern Infection Network Joint Arthroplasty (NINJA-netwerk). Ze gaat in op de doelen van dit netwerk en benoemt de uitkomsten van recent verrichte analyses die tot veranderingen in de NINJA-behandelrichtlijn geleid hebben. Aansluitend bespreekt Karin Veerman de perioperatieve profylaxe bij gewrichtsprothesen. Ze gaat onder andere in op de vraag of er wel of geen indicatie is voor *S. aureus*-dekolonisatie alvorens het plaatsen van een gewrichtsprothese.

Vervolgens geeft Henk Scheper inzicht in de rol van rifampicine bij de behandeling van orthopedische infecties. Dit prachtige historische overzicht begint met de ontdekking van het antibioticum rifampicine. Daarna neemt hij de lezer stap voor stap mee in het gebruik van rifampicine voor stafylokokkeninfecties door de jaren heen. Ook de discussie rondom de timing van het starten van rifampicine komt uitgebreid aan bod.

Naast deze themagerelateerde artikelen bevat dit

nummer nog een aantal interessante bijdragen.

In de rubriek Casuïstiek beschrijft Rebecca van Grootveld een jongvolwassen vrouw met een tonsillitis en huiduitslag. Daarbij zullen velen gelijk denken aan de ziekte van Pfeiffer, zeker als de rash ontstaat na het starten van een penicilline. De infectie bij deze patiënte verliep ernstig en na aanvankelijk ontslag, presenteerde zij zich opnieuw met een necrotiserende pneumonie. Er werd vervolgens een bronchoalveolaire lavage verricht en deze werd uitgebreid ingezet. Van Grootveld legt in haar stuk helder het belang uit van adequate diagnostiek (kweekt u BAL-vloeistoffen op schapenbloedagar?) en bespreekt de belangrijkste aandachtspunten in de therapie van de gevonden verwekker.

Louis Kroes licht in zijn boekbespreking toe wat de geschiedenis van de klinische virologie in de huidige setting kan toevoegen aan uw boekenkast. In zijn bespreking gaat hij in op de twee versies van het boek, Nederlands en Engels. Ook hier heeft SARS-CoV2 haar sporen achtergelaten, te beginnen met de grootse naamwijziging in de Nederlandse versie van het boek: *Corona & co*. Ten slotte leest u in dit nummer een In Memoriam voor onze collega Rolf Vreede, geschreven door oud-collega Leo Smeets, met wie hij samenwerkte in het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft.

Nicolien Hanemaaijer,
redactielid NTMM
N.Hanemaaijer@jzore.nl

De kracht van samenwerken binnen Noordoost-Nederland: het NINJA-netwerk

Marjan Wouthuyzen-Bakker, namens het NINJA-kernteam



Samenvatting

Het samenwerken binnen een regionaal multidisciplinair netwerk op het gebied van gewrichtsprothese-infecties kent vele voordelen: het opstellen van diagnose- en behandelprotocollen, de mogelijkheid voor laagdrempelig patiëntoverleg en verwijzing binnen de regio, en het uitvoeren van gezamenlijk onderzoek. Dit alles leidt tot continue verbetering en vernieuwing van de zorg. Dit artikel geeft een overzicht van de activiteiten van het NINJA-netwerk: het Northern Infection Network Joint Arthroplasty, opgericht voor Noordoost-Nederland.

Abstract

Collaborating within a regional multidisciplinary network for periprosthetic joint infection has many advantages: like implementation of local diagnostic and treatment guidelines, the ability to easily discuss cases and referral within the region, and conducting collaborative research. This results in continuous improvement and innovation of care. This article will provide an overview of the activities of the NINJA network: Northern Infection Network Joint Arthroplasty, established for the North-East of the Netherlands.

Het NINJA-kernteam bestaat uit:

- Orthopedische chirurgen:
 - Harmen Ettema (Isala)
 - Bas ten Have (MZH)
 - Paul Jutte (UMCG)
 - Bas Knobben (MZH)
 - Joris Ploegmakers (UMCG)
 - Wierd Zijlstra (MCL)
- Artsen-microbioloog:
 - Aziz Al Moujahid (Izore)
 - Glen Mithoe (Certe)
 - Greetje Kampinga (UMCG)
 - Maurice Wolfhagen (Isala)
- Internist-infectiologen:
 - Jolanda Lammers (Isala)
 - Imro Vlasveld (MZH)
 - Marjan Wouthuyzen-Bakker (UMCG)
- Onderzoekskoördinatoren:
 - Baukje Dijkstra (MCL)
 - Martin Stevens (UMCG)
 - Astrid de Vries (MZH)

Introductie

We gebruiken steeds meer gewrichtsvervangende implantaten binnen de orthopedie, met name heup- en knieprotheses. Momenteel zijn dat er meer dan 80.000 in Nederland per jaar.[1] Een bekende complicatie van een protheseplaatsing is een infectie. Dit komt in ongeveer twee procent van de gevallen voor bij een primair geplaatste prothese en in ongeveer vijf procent van de

Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, afdeling Medische microbiologie en infectiepreventie, M. Wouthuyzen-Bakker, internist-infectioloog. Correspondentie-adres:
m.wouthuyzen-bakker@umcg.nl

gereviseerde protheses.[2] De behandeling van prothese-infecties is uitdagend en vraagt om een multidisciplinair behandelteam bestaande uit orthopedisch chirurgen, internist-infectiologen, artsen-microbioloog, plastisch chirurgen en gespecialiseerde verpleegkundigen. Het behandelen van deze complexe infecties is niet goed haalbaar in alle ziekenhuizen: zorgverzekeraars sluiten met sommige ziekenhuizen geen contracten af voor het behandelen van prothese-infecties of ziekenhuizen missen de benodigde expertise. Om een goede kwaliteit van zorg voor patiënten met prothese-infecties in het noordoosten van Nederland te garanderen, is in 2015 een samenwerkingsverband opgezet tussen vier regionale ziekenhuizen, bestaande uit: Isala, Medisch Centrum Leeuwarden (MCL), Martini Ziekenhuis (MZH) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Samen vormen zij het Northern Infection Network Joint Arthroplasty (NINJA). Het doel is de behandeling rondom prothesegerelateerde infecties binnen de regio te waarborgen en te verbeteren.

Het NINJA-netwerk streeft naar optimalisatie van zorg door

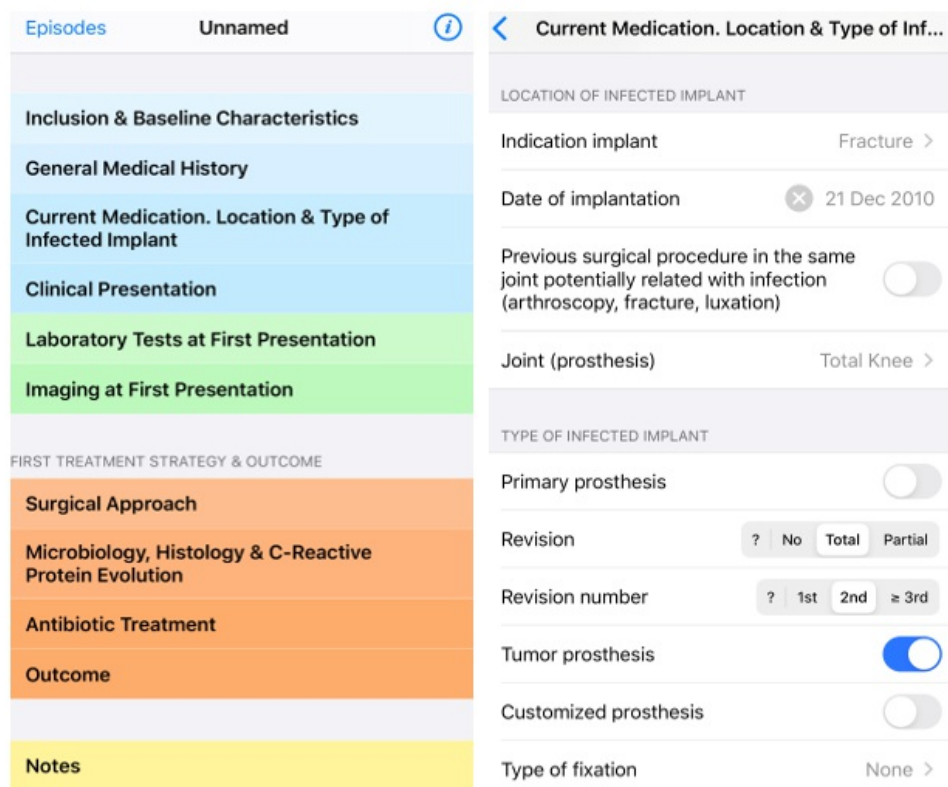
- diagnostische en behandelprotocollen binnen de regio te ontwikkelen en beschikbaar te stellen;
- de kwaliteit van de huidige zorg te evalueren;
- verwijzingen binnen het NINJA-netwerk te faciliteren;
- onderwijs te geven aan collega-artsen en artsen in opleiding;
- onderzoek te doen naar nieuwe methoden voor diagnostiek en behandeling.

Regionale richtlijn en evaluatie van zorg

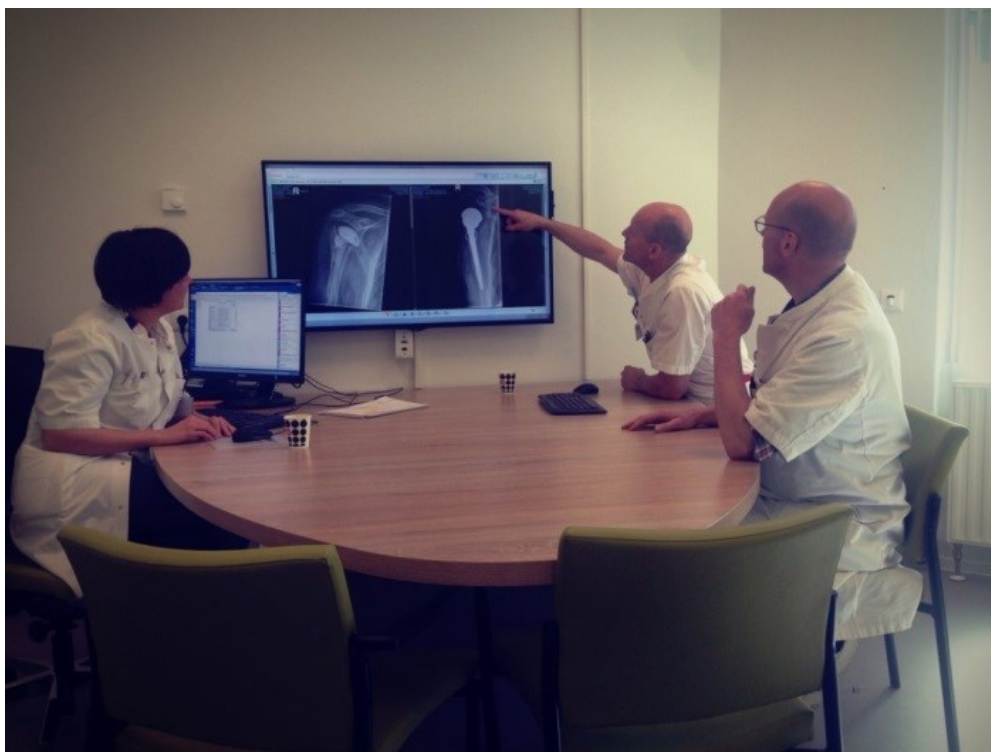
Het NINJA-netwerk heeft een regionale richtlijn opgesteld voor patiënten met een (mogelijke) infectie van een gewrichtsprothese (<https://www.ninja-noord.nl/ninja-protocol/>). Deze richtlijn is slechts bedoeld als handvat voor diagnostiek en behandeling binnen de regio; de klinische toepasbaarheid en lokale beschikbaarheid van diagnostiek kunnen namelijk verschillen per centrum. De richtlijn is gebaseerd op internationale literatuur en de lokale epidemiologie.

Voor het evalueren van de geleverde zorg verzamelt NINJA prospectief patiëntgegevens. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van een app ontworpen door de Europese Studie Groep voor Implant Associated Infections (ESGIAI) van de European

Figuur 1. Schermweergave van de app van de ESGIAI



Figuur 2. Multidisciplinair overleg



Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Deze app is gratis te downloaden op ieder iOS-systeem, via de zoekterm “PJI database” en is zeer gebruiksvriendelijk voor het invoeren van data (figuur 1). Herleidbare patiëntgegevens kunnen gecodeerd ingevoerd worden ter bescherming van de privacy van de patiënt. De gegevens kunnen vervolgens worden geëxporteerd als tekstbestand dat in ieder willekeurig statistisch programma geopend kan worden voor analyse van de gegevens. Dit vereenvoudigt het evalueren van de zorg die geleverd is binnen de regio. De variabelen die verzameld worden, zullen binnenkort ook beschikbaar komen in RedCAP, een online database die reeds lokaal door vele medisch-ethische toetsingscommissies is goedgekeurd. Meer informatie hierover is te vinden op de website van ESGIA: https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/implant_infections/scientific_projects/.

Multidisciplinair spreekuur Orthopedische Infecties (MOI)

In het kader van zorgevaluatie is gebleken dat er steeds meer complexe prothese-infecties zijn waarvoor multidisciplinaire beoordeling geïndiceerd is. Daarom heeft het NINJA-netwerk regionale afspraken gemaakt met de orthopedisch chirurgen uit andere centra, over de mogelijkheid

van laagdrempelig overleg en eventuele overname van complexe infectiebehandeling. In 2014 heeft het UMCG een ISO-certificaat verkregen voor de diagnostiek en behandeling van prothese-infecties.

Daarom is besloten om in het UMCG een multidisciplinair poliklinisch spreekuur op te zetten voor orthopedische infecties. Het spreekuur wordt gezamenlijk gedaan door de disciplines orthopedie, infectiologie en op indicatie plastische chirurgie en wordt, afhankelijk van de casus, op indicatie voorbesproken met een arts-microbioloog. Dit gezamenlijke spreekuur biedt de mogelijkheid om expertise binnen de betrokken disciplines uit te wisselen en om snel tot een compleet beleidsplan voor de patiënt te komen (figuur 2).

Onderwijsavonden en casuïstiekbesprekingen

NINJA streeft naar het geven van onderwijsavonden en casuïstiekbesprekingen binnen de regio, met enerzijds als doel om kennis en expertise met elkaar te delen, anderzijds om onderzoek binnen het netwerk te stimuleren. De laatste onderwijsavond heeft in het teken gestaan van preventie van prothese-infecties.

Tijdens deze avond werden verschillende aspecten in het pre-, peri- en postoperatieve traject

Figuur 3. Onderwijsavond



belicht, waaronder luchtbehandeling in de operatiekamer, *S. aureus*-screening en eradicaie en het eventueel aanpassen van antibiotische profylaxe bij hoogrisicogroepen. Tevens waren er twee gastsprekers: Bart Robben, orthopedisch chirurg uit de Sint Maartenskliniek (figuur 3), die het belang van gewichtsreductie rondom artroplastiek benadrukte, en Ramon Roerdink uit het Jeroen Bosch Ziekenhuis, die onderwijs gaf over postoperatieve wondzorg en verschillende sluitingstechnieken.

Wetenschappelijk onderzoek

Vanuit het NINJA-netwerk zijn diverse retrospectieve analyses gedaan, om de DAIR-procedure (Debridement Antibiotics and Implant Retention) te evalueren, die wordt uitgevoerd bij acute gewrichtsprothese-infecties (PJI). Uit deze analyses bleek onder andere dat:

- het gebruik van een preoperatieve risicoscore kan helpen bij de besluitvorming met de patiënt om geen DAIR te verrichten en direct over te gaan tot het verwijderen van de geïnfecteerde gewrichtsprothese;[3]
- het gebruik van gentamicinekralen of -matjes tijdens een DAIR-procedure geassocieerd is met een slechtere uitkomst ten opzichte van het niet gebruiken van deze antibioticumdragers (*antibiotica loaded carriers*);[4]

- een vroege postoperatieve PJI van heupen vaker polymicrobieel is bij obese patiënten en dat hierbij vaker enterokokken en gramnegatieven betrokken zijn;[5]
- bij een postoperatieve PJI een DAIR-procedure verricht kan worden tot drie maanden na de indexoperatie mits deze wordt uitgevoerd binnen drie weken na de start van symptomen;[6]
- het verrichten van een tweede DAIR-procedure na een klinisch gefaalde eerste poging zeer acceptabele uitkomsten geeft en de prothese in het merendeel van de gevallen behouden kan blijven.[7]

Onder andere op basis van bovenstaande uitkomsten is de richtlijn op een aantal onderdelen aangepast.

Conclusie

Het samenwerken binnen de regio op het gebied van gewrichtsprothese-infecties geeft vele voordelen, zoals het opstellen van praktische diagnose- en behandelprotocollen, het geven van onderwijs en het laagdrempelig overleggen binnen de regio. Het bundelen van expertise biedt mogelijkheden voor uitwisselen van ervaringen en het kunnen doen van onderzoek, wat leidt tot continue verbetering en vernieuwing van de zorg voor patiënten met prothese-infecties.

Referenties

1. Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten (LROI), 2018.

2. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *AAOS Instruct Course Lect.* 1999;48:111-22.
3. Löwik CAM, Jutte PC, Tornero E, et al. Predicting Failure in Early Acute Prosthetic Joint Infection Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention: External Validation of the KLIC Score. *J Arthroplasty.* 2018;33:2582-7.
4. Wouthuyzen-Bakker M, Löwik CAM, Knobben BAS, et al. Use of gentamicin-impregnated beads or sponges in the treatment of early acute periprosthetic joint infection: a propensity score analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3454-9.
5. Löwik CAM, Zijlstra WP, Knobben BAS, et al. Obese patients have higher rates of polymicrobial and Gram-negative early periprosthetic joint infections of the hip than non-obese patients. *PLoS One.* 2019;14:e0215035.
6. Löwik CAM, Parvizi J, Jutte PC, et al. Debridement, antibiotics and implant retention is a viable treatment option for early periprosthetic joint infection presenting more than four weeks after index arthroplasty. *Clin Infect Dis.* 2019 Aug 31. pii: ci-z867. doi: 10.1093/cid/ciz867.
7. Wouthuyzen-Bakker M, Löwik CAM, Ploegmakers JJW, et al. A second surgical debridement for acute periprosthetic joint infections should not be discarded. *J Arthroplasty.* 2020; Epub ahead of print.

Perioperatieve antibioticumprofylaxe bij gewrichtsprothesechirurgie

Een overzicht

Karin Veerman, Heiman Wertheim

Samenvatting

Het aantal patiënten met een gewrichtsprothese neemt wereldwijd toe. Een postoperatieve bacteriële infectie is een belangrijke complicatie, die in 0,5 tot 5 procent van de gevallen voorkomt. De behandeling van een geïnfecteerde gewrichtsprothese (periprosthetic joint infection, PJI) bestaat uit langdurige (deels of volledig intraveneuze) antimicrobiële therapie en is daarom een intensief multidisciplinair traject. De morbiditeit en maatschappelijke kosten zijn aanzienlijk: voorkomen is beter dan genezen. Profylactische strategieën zijn te verdelen in algemene maatregelen (hygiënisch werken) en meer gerichte maatregelen zoals *S. aureus*-dekolonisatie. Er zijn aanwijzingen dat *S. aureus*-dekolonisatie met name bij cardiothoracale en orthopedische ingrepen zinvol is. Cefazoline wordt door (inter)nationale richtlijnen geadviseerd als voorkeursmiddel voor systemische perioperatieve antibiotische profylaxe, met vancomycine of clindamycine als alternatieven bij allergie. De aanbevolen duur van profylaxe is in de laatste decennia verkort van enkele dagen naar een eenmalige gift of maximaal 24 uur postoperatief. Het voordeel van verlengde profylaxe is niet aangetoond, hoewel er signalen zijn dat het bij een geselecteerde populatie voordelig kan zijn. Antibiotica kunnen ook toegevoegd worden aan het cement, met lokale afgifte. Nader onderzoek is nodig om risicofactoren en -groepen te onderscheiden waarop profylactische maatregelen aangepast kunnen worden.

Abstract

The total number of joint prostheses being placed is increasing. Periprosthetic joint infection (PJI) is an important complication, with an incidence of 0.5 to 5 percent. Treatment of PJI contains long

term (intravenously) antibiotic treatment, and therefore needs a multidisciplinary approach. Morbidity and costs are high: better to prevent than to cure.

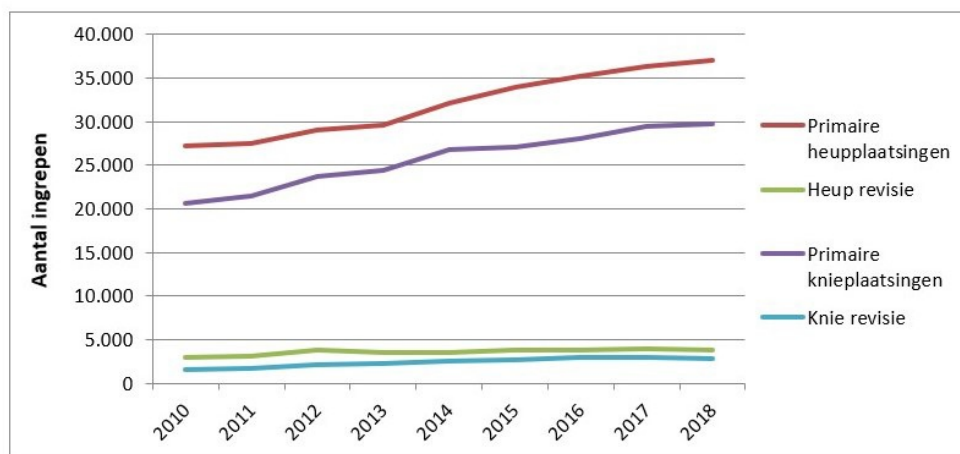
Prophylactic strategies are described in the bundle approaches in international guidelines. Local antibiotic prophylaxis can be performed by nasal *S. aureus* decolonization. Some studies suggest reduction of infection after *S. aureus* decolonization. In international guidelines, cefazoline is the first choice agent of systemic prophylaxis. Vancomycin or clindamycin can be used as alternative agents in case of allergy. The recommended duration of systemic prophylaxis is shortened in the last decades from several days to a single dose, or maximal 24 hours after procedure. The benefit of prolonged antibiotic prophylaxis has not been proven yet, although some studies suggest a benefit for high risk patients. Besides systemic antimicrobial prophylaxis there also is a possibility to add antimicrobial agents to the cement. Future studies are needed to determine whether prophylactic strategies can be individualized.

Epidemiologie

De Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten (LROI) houdt een register bij van het aantal primaire plaatsingen en revisies van gewrichtsprothesen. Hieruit blijkt dat het aantal primaire plaatsingen van gewrichtsprothesen jaarlijks blijft toenemen. Zo werden er in 2018 in

Radboudumc Nijmegen, Medische Microbiologie, H.F.L. Wertheim, arts-microbioloog en hoogleraar Medische Microbiologie. Radboudumc Nijmegen, Interne Geneeskunde Infectieziekten, C.M. Veerman, internist-infectioloog. Correspondentieadres: karin.veerman@radboudumc.nl

Figuur 1. Aantal ingrepen per jaar geregistreerd in LROI. (Bron: LROI)



Nederland bijna 60.000 primaire heup- en knieprothesen geplaatst (figuur 1).

Nog eens 7000 revisies van heup- en knieprothesen werden verricht, waarvan 20 procent vanwege een infectie.[1] Dit percentage is een onderschatting, de registratie wordt namelijk gedaan op het moment van de operatie. De weefselkweken worden juist op dit moment afgenomen en de kweekresultaten zijn dus nog niet bekend tijdens de registratie. Dit betekent dat er geen registratie is van de onverwachte PJI. De registratie op basis van kweekuitslagen wordt nauwelijks achteraf gecorrigeerd. Het percentage onverwachte PJI bij vermeende aseptische revisies van heup- of knieprothese wordt geschat op 10 tot 15 procent.[2] Vroege postoperatieve wondinfecties (minder dan drie maanden na operatie) zijn vaak het gevolg van directe contaminatie van het wondgebied. Huidflora speelt hierbij een belangrijke rol. De registratie van de oorzakelijke verwekkers van PJI is niet dekkend; bij de geregistreerde gevallen wordt het meest grampositieve huidflora (*Staphylococcus* spp., *Cutibacterium acnes*) aangetroffen als verwekker van PJI. Uit internationale literatuur blijkt dat er onder de verwekkers van PJI een toenemende incidentie is van multiresistente micro-organismen of gramnegatieve micro-organismen. Vooral nog zijn er geen sterke aanwijzingen om aan te nemen dat dit op de Nederlandse situatie van toepassing is.[3,4]

Risicofactoren

De risicofactoren voor het ontstaan van PJI zijn deels bekend, zoals ongecontroleerde diabetes mellitus en obesitas.[5] Er is echter nog veel

onduidelijkheid en data over de invloed van gebruik van anticoagulantia, tourniquetgebruik (bloedleegte), immunomodulerende medicatie, de mate van glucose-regulatie bij niet-diabeten en algehele versus spinale anesthesie zijn tegenstrijdig.[6,7] Er zijn echter nog onvoldoende gegevens beschikbaar om de invloed van mogelijke risicofactoren, zoals het gebruik van anticoagulantia of immunomodulerende medicatie, opereren onder bloedleegte (tourniquetgebruik), mate van glucose-regulatie bij patiënten zonder diabetes mellitus en verschillende anesthesietechnieken (algeheel versus spinaal) te beoordelen. Het brede spectrum van verbeteren van de preoperatieve conditie van de patiënt, hygiënische en technische interventies in de operatiekamer en antibiotische profylaxe wordt in de internationale literatuur ook wel aangeduid met de term 'bundle approach'. Aandacht en naleving van deze richtlijnen op zichzelf reduceert het aantal postoperatieve wondinfecties.[8] Deze bundels staan beschreven in algemene richtlijnen ter voorkomen van postoperatieve wondinfecties (POWI, SSI) van bijvoorbeeld de CDC en WHO, al dan niet gericht op de orthopedische patiënt.[9-11]

Profylaxestrategieën

Naast algemene maatregelen rondom de operatie zijn er ook antibiotische profylactische strategieën. Deze kunnen zowel lokaal als systemisch worden toegepast. Het materiaal dat ingebracht wordt, kan ook gemengd worden met antibiotica.

S. aureus-dekolonisatie

Stafylokokken zijn belangrijke verwekkers van vroege postoperatieve infecties. De prevalentie

van *S. aureus*-neusdragerschap onder de Nederlandse bevolking wordt geschat op 25 tot 30 procent.[12] Dit komt overeen met de gevonden incidentie bij patiënten die een primaire plaatsing van een gewrichtsprothese ondergingen.[13] Er zijn geen studies bekend naar prevalentie onder patiënten die revisiechirurgie van een gewrichtsprothese ondergaan. Ondanks dat *S. aureus*-dragerschap een verhoogd risico geeft op infectie, worden er in verschillende studies geen significante reducties van POWI aangetoond na dekolonisatie met mupirocine. Bode et al. laten wel een significante reductie van diepe POWI zien wanneer gedekoloniseerd wordt met mupirocine gecombineerd met chloorhexidine.[14] Gezien de lage kosten van dekolonisatie is het meer kosteneffectief om universeel te dekoloniseren dan vooraf te screenen.[15] Het succes van de dekolonisatiestrategie op de dag van de operatie en een week daarna is 80 procent respectievelijk 68 procent.[16] Het risico op resistentie moet echter worden meegewogen. De incidentie van mupirocine-geïnduceerde resistentie wordt wisselend beschreven van 0 tot 30 procent. Hierbij wordt er niet tot nauwelijks resistentie gezien als gevolg van perioperatieve kortdurende dekolonisatie.[17,18] Het aantal onderzoeken hiernaar is echter beperkt. Hoewel dekolonisatie in veel centra wordt toegepast, is het in de verschillende richtlijnen niet opgenomen. In navolging van de IDSA-richtlijn en SWAB-richtlijn voor preventie van POWI is het advies om preoperatieve dekolonisatie in ieder geval bij bekend *S. aureus*-dragerschap toe te passen. Dit kan van toepassing zijn bij bijvoorbeeld een eerdere (wond)infectie veroorzaakt door een *S. aureus* of bewezen dragerschap.

Systemische antibiotische profylaxe

De SWAB-richtlijn adviseert cefazoline als eerste keus voor chirurgische antibiotische profylaxe. Dit is in lijn met de internationale richtlijnen en is gebaseerd op de meest voorkomende verwekkers van postoperatieve wondinfecties. Profylaxe met een alternatief middel zoals vancomycine of clindamycine laat een verhoogde kans op PJI zien ten opzichte van cefazoline, en moet daarom zoveel mogelijk vermeden worden.[19,20] Bij een beschreven allergie voor antibiotica is het daarom raadzaam om na te gaan of dit werkelijk om een allergische reactie gaat en niet enkel een

bijwerking. Dit is vaak eenvoudig te achterhalen. De uiting, ernst en tijdstip van ontstaan van de allergische reactie bepalen of er daadwerkelijk een contra-indicatie is voor cefazoline. Desgewenst is beoordeling door internist of allergoloog geïndiceerd.[21]

Bij een contra-indicatie voor cefazoline kan vancomycine of clindamycine gebruikt worden als alternatief, zoals ook beschreven in de SWAB-richtlijn.

Naast het middel is ook de duur van de profylaxe veelbesproken. Gedurende de afgelopen decennia is de aanbeveling voor de duur steeds verder verkort naar het huidige CDC-2017-advies om géén antibiotische profylaxe te geven na het sluiten van de wond of hoogstens gedurende de eerste 24 uur postoperatief.[22] Goede onderbouwing vanuit de literatuur is schaars. Vele studies hebben een retrospectieve opzet, dan wel een gebrek aan power om de onderzoeksvraag te beantwoorden. De onderzochte populaties in verschillende studies zijn niet uitgesplitst in primaire plaatsingen of revisies en er worden uiteenlopende antibiotische regimes gebruikt. Naar aanleiding van de aangepaste richtlijn van de CDC in 2017 is er een systematische review en meta-analyse verricht naar de werkzaamheid van verlengde profylaxe. In de meta-analyse werden 51.627 patiënten uit 32 studies geanalyseerd, waarbij er geen voordeel werd gevonden van het continueren van de profylaxe na sluiten van de wond.[23] Aangezien de inclusie enkel primaire plaatsing betrof, zijn deze resultaten niet vanzelfsprekend te extrapoleren naar revisiechirurgie. Er zijn aanwijzingen dat een geselecteerde patiëntengroep voordeel zou kunnen hebben bij verlengde profylaxe, maar dit betreft retrospectief onderzoek van matige kwaliteit [24] Bij (een subpopulatie van) patiënten die revisiechirurgie ondergaan, en die een verhoogd risico hebben op postoperatieve infectie, zou er op theoretische gronden een plaats kunnen zijn voor verlengde profylaxe. Dit moet wel afgezet worden tegen de nadelen van mogelijk toename van resistentie en druist in tegen het huidige beleid van rationeel antibioticumgebruik. Een groot prospectief gerandomiseerde studie (REVISION) in Nijmegen (Radboudumc en Sint Maartenskliniek) is van start gegaan om de rol van verlengde profylaxe te onderzoeken bij patiënten die een aseptische revisie van hun gewrichtsprothese ondergaan.

Doseren

In het tijdperk van toenemende obesitas neemt de aandacht voor aangepaste dosering van medicatie toe. Zo ook de dosering van perioperatieve profylaxe. De International Consensus Meeting 2018 Philadelphia (ICM 2018) adviseert om de dosis cefazoline te verhogen bij patiënten met een BMI van meer dan 35 of een gewicht van meer dan 120 kg. De kwaliteit van de onderbouwing van deze aanbeveling is matig. De aanbeveling is gebaseerd op observaties in grote retrospectieve cohortstudies die een verhoogde incidentie van PJI laten zien in de groep patiënten met obesitas.

Daarnaast werd er een verlaagde cefazolineconcentratie in vet gezien bij patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen. Bij deze populatie werd een verhoogde incidentie van postoperatieve wondinfectie gezien na de ingreep. Op basis van deze bevindingen wordt aangenomen dat de cefazoline-dosering verhoogd moet worden in geval van obesitas. De studies zijn echter niet bewijzend voor onderdosering van cefazoline als oorzaak voor de verhoogde incidentie van infectie. Een patiënt met morbide obesitas heeft wellicht andere factoren (matige conditie of zelfzorg, comorbiditeit, malnutritie, verminderde weefsel doorbloeding, mindere mobiliteit, et cetera) die de incidentie van infectie kunnen verhogen.[25] Blum et al. zijn in hun recente review kritisch op de aanbeveling om de dosis van cefazoline profylaxe te verhogen bij obesitas.[26] Verschillende studies naar de concentratie van cefazoline in bot bij verschillende gewichtsklassen laten namelijk geen verschil zien. Wel wordt een hogere botconcentratie van cefazoline in heup ten opzichte van knie gezien, ongeacht het gewicht van de patiënt. Sharareh et al. lieten in hun prospectieve studie zien dat de trabeculaire concentratie van cefazoline in bot niet afhankelijk is van het gewicht van de patiënt. Vancomycineconcentratie in bot was in de analyse wel geassocieerd met het gewicht van de patiënten, waarbij vancomycine een hoger verdelingsvolume heeft dan cefazoline. Dit zorgt voor hogere mate van vancomycinedepositie in weke delen, met een mindere beschikbaarheid voor depositie in bot.[27]

Cement en materiaal

Naast systemische antibiotica kan er met antibiotica in het cement ook een lokaal hoge spiegel bereikt worden. Deze lokale hoge spiegels geven nauwelijks systemische toxiciteit.[28] Antibiotica die veel gebruikt worden om in het cement te mengen zijn vancomycine, gentamicine, tobramycine en clindamycine. Dit zijn niet de enige middelen die lokaal toegepast kunnen worden, zo kunnen ook fosfomycine, colistine, daptomycine, linezolid, meropenem, ciprofloxacine en azolen worden gebruikt. Het toegepaste middel moet hittebestendig zijn, om de opwarming tot ongeveer 70 graden Celcius tijdens de bereiding van het cement te weerstaan. Bètalactam-antibiotica zijn niet hittebestendig en vallen snel uiteen, waardoor ze niet gebruikt kunnen worden in cement. Het middel moet zich niet te sterk binden met het cement, zodat het vrij kan komen uit het materiaal.

Wanneer er een te grote hoeveelheid antibiotisch poeder gebruikt moet worden om vrij te laten komen uit het materiaal, gaat dit ten koste van de stabiliteit van het cement. Het gebruik van antibioticumhoudend cement wordt ook geassocieerd met resistentie tegen de middelen. Het vrijkomen van antibiotica uit het cement neemt gedurende de tijd af. Door een langdurige blootstellen van bacteriën aan concentraties onder de MIC kan resistentie tegen het gebruikte antibioticum ontstaan.[28] Om deze reden is er gezocht naar een alternatieve manier van antibacteriële werking. Ionen die uit zilver vrijkomen vormen zogeheten reactive oxygen species (ROS), die de celwand van bacteriën beschadigen. Zilver kan gemengd worden in het cement of kan gebruikt worden als coating van de prothese. Afhankelijk van de grootte van de partikels is er werkzaamheid tegen bijvoorbeeld *Staphylococcus* spp. zonder dat het de stevigheid en stabiliteit van het cement en implantaat aantast.[29] Bioactieve glaskorrels worden gebruikt als vulmiddel op de plek van botverlies. Deze glaskorrels bevatten minder silica en hogere concentratie van calcium en fosfor dan normaal glas. De glaskorrels worden in de loop van de tijd geabsorbeerd, waardoor verwijdering niet nodig is. Door de samenstelling stimuleert het de botaanmaak. Door het oplossen van de glaskorrels treedt er een verhoging van de pH en osmotische druk op. Dit zorgt voor een antibacteriële werking.[30]

Toekomst

Een PJI is een belangrijke complicatie van het plaatsen van een gewrichtsprothese. Er zijn uiteenlopende preventieve maatregelen onderzocht en beschreven om deze complicatie te voorkomen. Hoe dan ook zullen we rekening moeten houden met een toenemend aantal patiënten met een gewrichtsprothese en een PJI als gevolg daarvan. De huidige en toekomstige patiënt die een gewrichtsprothese krijgt zal een oudere patiënt zijn met meerdere comorbiditeiten. Een belangrijke taak ligt in het naleven van de huidige preventieve protocollen, waarbij aandacht voor comorbiditeit en conditie van de patiënt, hygiënische omstandigheden rondom de operatie en operatietechnieken essentieel zijn om postoperatieve infecties te voorkomen. Ondanks de vele studies die gedaan zijn naar profylactische strategieën in het algemeen, ligt de toekomst wellicht in meer preventieve interventies op maat. Het verbeteren van de conditie van de patiënt, het al dan niet dekoloniseren en de optimale timing, dosering en duur van intraveneuze antibiotische profylaxe kunnen er onderdeel van uitmaken.

Referenties

1. Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten, Online LROI annual report 2019. [Internet]. Available from: <http://www.lroi-rapportage.nl/media/pdf/PDF%20Online%20LROI%20annual%20report%202019.pdf>, [Accessed August 2019].
2. Jacobs AME, et al., The unsuspected prosthetic joint infection : incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Joint J.* 2017;11:1482-9.
3. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, NethMap 2019. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2018. [Internet]. Available from: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2019-09/Nethmap%20Maran%202019%20beveiligd.pdf>, [Accessed June 2019].
4. Bosco JA, et al. Expanded Gram-Negative Antimicrobial Prophylaxis Reduces Surgical Site Infections in Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:616-21.
5. Lenguerrand E, et al., Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1004-14.
6. Shohat N, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection: Examining the Recent Guidelines. *J Arthroplasty.* 2017;32:2040-6.
7. Scholten R, et al. General anesthesia might be associated with early periprosthetic joint infection: an observational study of 3,909 arthroplasties. *Acta Orthopaedica.* 2019;90:554-8.
8. Matsen Ko LJ, et al. The Effect of Implementing a Multimodal Approach on the Rates of Periprosthetic Joint Infection After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31:451-5.
9. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J.* 2017;99-b(4 Supple B):3-10.
10. Berrios-Torres SI, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA surgery.* 2017;152:784-91.
11. Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *J Hosp Infect.* 2017;95:135-6.
12. Den Heijer CD, et al. Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:409-15.
13. Kalmeijer MD, et al. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis.* 2002;35:353-8.
14. Bode LG, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2010;362:9-17.
15. Andriess G.I., et al., Comparison of two PCR-based methods and conventional culture for the detection of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in pre-operative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:1223-6.
16. Hetem DJ, Bootsma MC, Bonten MJ. Prevention of Surgical Site Infections: Decontamination With Mupirocin Based on Preoperative Screening for *Staphylococcus aureus* Carriers or Universal Decontamination? *Clin Infect Dis.* 2016;62:631-6.
17. Hetem DJ, Bonten MJ. Clinical relevance of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect.* 2013;85:249-56.
18. Khoshnood S, et al. A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomed Pharmacother.* 2019;109: 1809-18.
19. Wyles CC, et al. 2019 John Charnley Award: Increased risk of prosthetic joint infection following primary total knee and hip arthroplasty with the use of alternative antibiotics to cefazolin: the value of allergy testing for antibiotic prophylaxis. *The bone & Joint Journal,* 2019;101-B(6_Supple_B):9-15.
20. Blumenthal KG, et al. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis.* 2018;66:329-36.
21. Haslam S, et al. Cefazolin use in patients who report a non-IgE mediated penicillin allergy: a retrospective look at adverse reactions in arthroplasty. *Iowa Orthop J.* 2012;32:100-3.
22. Berrios-Torres SI, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784-91.
23. Siddiqi A, et al. Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg, American volume.* 2019;101:828-42.
24. DeFrancesco CJ, et al. Extended Antibiotic Prophylaxis May Be Linked to Lower Peri-prosthetic Joint Infection Rates in High-Risk Patients: An Evidence-Based Review. *HSS J.* 2019;15:297-301.
25. Rondon AJ, et al. Cefazolin Prophylaxis for Total Joint Arthroplasty: Obese Patients Are Frequently Underdosed and at Increased Risk of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2018;33:3551-4.

26. Blum S, Cunha CB, Cunha BA. Lack of Pharmacokinetic Basis of Weight-Based Dosing and Intra-Operative Redosing with Cefazolin Surgical Prophylaxis in Obese Patients: Implications for Antibiotic Stewardship. *Surg Infect.* 2019;20:439-43.
27. Sharareh B, et al. Effect of Body Weight on Cefazolin and Vancomycin Trabecular Bone Concentrations in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Surg Infect.* 2016;17:71-7.
28. van Vugt TAG, Arts JJ, Geurts JAP. Antibiotic-Loaded Polymethylmethacrylate Beads and Spacers in Treatment of Orthopedic Infections and the Role of Biofilm Formation. *Front Microbiol.* 2019;10:1626.
29. Bistolfi A, et al. PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives. *Materials.* 2019;12(23).
30. van Gestel NA, et al. Clinical Applications of S53P4 Bioactive Glass in Bone Healing and Osteomyelitic Treatment: A Literature Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:684826.

Rifampicine bij orthopedische infecties

Een historisch overzicht

Henk Scheper, Suzanne van Asten, Robert van der Wal, Mark de Boer

Samenvatting

De behandeling van orthopedische infecties in aanwezigheid van kunstmateriaal is complex. Deze bestaat over het algemeen uit een combinatie van chirurgische interventie en antimicrobiële therapie. Rifampicine wordt in toenemende mate gezien als hoeksteen van antibiotische behandeling bij acuut geïnfecteerde gewrichtsprothesen veroorzaakt door stafylokokken. In dit artikel geven wij een historisch overzicht van en een kritische reflectie op het experimentele dieronderzoek, een gerandomiseerde studie en observationele vervolgstudies die, ondanks beperkte bewijsvoering, geleid hebben tot een centrale rol van rifampicine bij de behandeling van geïnfecteerde gewrichtsprothesen. Daarnaast wordt ingegaan op de praktische aspecten bij gebruik van rifampicine.

Abstract

The treatment of orthopedic infections like prosthetic joint infections is complex. Treatment generally consists of a combination of surgical intervention and antimicrobial therapy. Over the last decades rifampicin has become a cornerstone of antibiotic treatment in acute staphylococcal prosthetic joint infections in many countries. In this article we aim to provide a historical overview and critical reflection of the experimental animal research, a randomized study and observational studies that, despite limited evidence, have led to a central role of rifampicin in the treatment of prosthetic joint infections. In addition, the practical aspects of using rifampicin are discussed.

Introductie

Een geïnfecteerde gewrichtsprothese is een ernstige complicatie die vaak leidt tot lange ziekenhuisopnames, forse beperkingen van de mobiliteit en een verminderde kwaliteit van leven. Van de meer dan 65.000 patiënten in Nederland die

jaarlijks een heup- of knieprothese krijgen, ontwikkelt zo'n 1,5 tot 2 procent een infectie.[1] De behandeling van een geïnfecteerde prothese is complex en bestaat bij acute infecties uit een uitgebreid chirurgisch debridement met wisselen van mobiele protheseonderdelen en een postoperatieve antibiotische nabehandeling (debridement, antibiotics and implant retention, DAIR). Bij een chronische prothese-infectie dient de gehele prothese vervangen te worden. Bij 10 tot 40 procent van de patiënten met een acuut geïnfecteerde gewrichtsprothese wordt na een DAIR geen curatie van de infectie bereikt.[2,3] Een van de oorzaken hiervoor is de aanwezigheid van een persisterende biofilm op het oppervlak van de prothese. Die biofilm bestaat uit een matrix van eiwitten, polysachariden en nucleïne-zuren waarin bacteriën kunnen prolifereren, communiceren en ontsnappen aan de activiteit van het immuunsysteem. Binnen de biofilm kunnen sommige bacteriën – ten gevolge van stress en de afwezigheid van nutriënten – een fenotypische switch ondergaan naar metabool inactieve, niet-delende bacteriën, persisters genoemd.[4] Deze subpopulatie persisters overleeft adequate concentraties van antibiotica, die alleen werkzaam zijn tegen metabool actieve, delende bacteriën. Dit verklaart waarom patiënten met biofilmgeassocieerde infecties, zoals lijninfecties, geïnfecteerde pacemakers en kathetergerelateerde urineweginfecties alleen definitief genezen als het kunstmateriaal met daarop de biofilm, verwijderd wordt. Om een

Leids Universitair Medisch Centrum, afdeling Interne geneeskunde, drs. H. Scheper, dr. M.G.J. de Boer, internisten-infectioloog; afdeling Medische Microbiologie, dr. S.A.V. van Asten, arts-microbioloog in opleiding; afdeling Orthopedie, drs. R.J.P. van der Wal, orthopedisch chirurg.
Correspondentieadres: h.scheper@lumc.nl

geïnficeerde prothese te behouden dient het debridement, waarbij de biofilm chirurgisch van het oppervlak wordt verwijderd, goed uitgevoerd te zijn. Daarnaast is het belangrijk dat de patiënten adequaat nabehandeld worden met antibiotica. Bij stafylokokkeninfecties adviseren de meeste nationale en internationale richtlijnen een 12-wekelijkse behandeling met rifampicine, meestal gecombineerd met een fluorochinolon.[5-7] In dit artikel willen wij een historisch overzicht en een kritische reflectie geven van het onderzoek dat geleid heeft tot deze centrale rol van rifampicine bij de behandeling van geïnficeerde gewrichtsprothesen.

De ontdekking en naamgeving van rifampicine

Rifampicine heeft haar naam te danken aan Piero Sensi, een Italiaanse wetenschapper die de gewoonte had om nieuw ontdekte middelen bijnamen te geven. In 1957 isoleerde zijn Milanese onderzoeksgroep uit een Frans bodemmonster een nieuwe klasse antibiotica uit de bacterie *Amycolatopsis rifamycinica* (eerder *Streptomyces mediterranei* en daarna *Nocardio mediterranea* geheten). De nieuwe antibioticumgroep/klasse, rifamycinen, werden vernoemd naar de bij de ontdekkers erg populaire, door Jules Dassin geregisseerde, Franse gangsterfilm *Rififi* (Frans jargon voor 'problemen'). De afkorting van de werkzame stof (N-Amino-N'-MethylPiperazine) maakte de naam compleet. De eerste rifampicine voor

klinisch gebruik, rifampicine SV, werd vervangen door rifampicine vanwege betere biologische beschikbaarheid en effectiviteit, vooral tegen *Mycobacterium tuberculosis*. Later bleek het ook zeer effectief te zijn tegen *Mycobacterium leprae*. De werking van rifampicine berust op de remming van bacteriële RNA-synthese door binding aan de β -subunit van het DNA afhankelijke RNA-polymerase. Rifampicine is uiterst effectief tegen grampositieve en een aantal gramnegatieve bacteriën en heeft ook een bactericide werking bij intracellulaire micro-organismen. Het medicijn kwam in 1968 op de markt, en is nu, ruim 50 jaar later, nog steeds een essentieel onderdeel van de behandeling met tuberculostatica. Juist dankzij die effectiviteit tegen tuberculose ontstond een sterke lobby, aangevoerd door longartsen, om het gebruik van rifampicine bij non-tuberculeuze infecties te ontmoedigen, uit angst voor opkomende resistentie. Deze resistentie treedt vooral op indien rifampicine gebruikt wordt als monotherapie en bij behandeling van infecties met een zeer hoge bacteriële load. Acocella et al. toonden in een artikel in *The Lancet* in 1980 aan dat de incidentie van rifampicine-resistente tuberculosestammen in landen waar rifampicine vrijelijk gebruikt werd in combinatie-therapie voor urineweg- en luchtweginfecties, niet hoger was dan in de landen met een zeer restrictief gebruik van rifampicine en dat die angst dus onterecht leek.[8]

Dierexperimentele studies

Figuur 1. Piero Sensi (helemaal rechts) met collega's in zijn laboratorium in de jaren zeventig.[48]



In 1973 beschreven Mandell et al. dat van 18 geteste antibiotica alleen rifampicine in staat was om intracellulair delende bacteriën in macrofagen te doden die de fagocytose hadden overleefd.[9] Rifampicine doodde in dit *in vitro* onderzoek niet de intracellulaire bacteriën die door afkoeling in metabool inactieve toestand werden gebracht. Dit deed de auteurs vermoeden dat er geen specifiek werkingsmechanisme aan ten grondslag lag, maar vooral goede intracellulaire penetratie. In latere jaren bevestigden meerdere studies de uitstekende penetratie van rifampicine in biofilms, maar bleken persisters niet gedood te kunnen worden met rifampicine.[10,11] In 1983 toonde de groep van Waldvogel (met daarin de nog jonge Werner Zimmerli) in de eerste dierstudie dat rifampicine-monotherapie, indien toegediend drie uur vóór tot twaalf uur ná inoculatie van *S. aureus* in een teflon kooitje dat in de flank van cavia's werd aangebracht, een infectie voorkwam. Als de rifampicine-toediening later dan twaalf uur na inoculatie plaatsvond leidde dit wel altijd tot infectie en groei van rifampicine-resistente *S. aureus*. Sindsdien zijn ten minste zeven dierexperimentele studies bij cavia's met geïmplanteerde teflon kooitjes verricht door de groep van Zimmerli.[12] In deze studies was de tijd van inoculatie tot aan start antibiotica 24 tot maximaal 72 uur en de behandelduur met rifampicine was vier dagen. Bètalactamantibiotica en clindamycine konden niet worden getest omdat dit binnen vier dagen tot ernstig gewichtsverlies leidde bij de cavia's. De curatie bij rifampicine/fluorochinolon-combinatietherapie in de cavia's in deze studies was 88 tot 100 procent. Monotherapie met fluorochinolonen, vancomycine, daptomycine of linezolid resulteerde in een curatie van 0 procent in zes van de zeven studies. Een ander diermodel toonde een ander beeld: in een rattenstudie met geïnfecteerd kunstmateriaal werd een zesdaagse rifampicine-combinatie-behandeling toegediend, 14 dagen na inoculatie van MRSA. Hier was dus een langer bestaande biofilm gevormd, voordat antibiotica werden toegediend. De curatie bij rifampicine-combinatietherapie was hier 0 procent.[13] In al deze dierexperimenten vond geen debridement van het geïnfecteerde kunstmateriaal plaats. Klaarblijkelijk hebben de duur van biofilmvorming op het kunstmateriaal en mogelijk ook het afweersysteem van het soort proefdier een cruciale invloed op de effectiviteit van de antibiotische behandeling.

De trial van Zimmerli

In 1974 maakten Bourret et al. in de *Lyon Medical* voor het eerst melding van een 'zeer bevredigend klinisch effect' gerapporteerd met rifampicine-combinatietherapie voor osteomyelitis veroorzaakt door stafylokokken. In 1979 werden enkele klinische studies samengevat waarin het nut van rifampicine ook bij andere non-tuberculeuze micro-organismen werd beschreven. Vooral voor stafylokokken-infecties leek rifampicine-combinatietherapie veelbelovend.[14]

In een kleine gerandomiseerde prospectieve studie in de jaren 80 werden patiënten met een chronische osteomyelitis door *S. aureus* (dus zónder kunstmateriaal) gerandomiseerd naar nafcilline-monotherapie (genezing vier van de acht patiënten) of nafcilline-rifampicine-combinatie-therapie (genezing acht van de tien patiënten).[15] Een vervolg randomized controlled trial (RCT) bij 101 patiënten met een *S. aureus*-infectie toonde geen voordeel met rifampicine-combinatietherapie aan; in een subgroep van 23 osteomyelitis-patiënten leek rifampicine/oxacilline (of rifampicine/vancomycine) combinatietherapie effectiever.[16] In 1992 verscheen een publicatie waarin voor het eerst rifampicine-combinatietherapie bij 11 patiënten met een orthopedische infectie (waarvan vijf prothese-infecties) werd beschreven met een genezingspercentage van 82 procent.[17] Deze studie was aanleiding voor de RCT van Zimmerli et al. die in 1998 gepubliceerd werd.[18] In deze studie werd bij 33 patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese (n = 15) of osteosynthese (n = 18) het effect van ciprofloxacine-monotherapie vergeleken met ciprofloxacine met rifampicine. Patiënten werden gerandomiseerd tussen enerzijds twee weken bètalactamantibiotica, gevolgd door ciprofloxacine-monotherapie en anderzijds twee weken bètalactamantibiotica met rifampicine (2 dd 450 mg) gevolgd door ciprofloxacine met rifampicine. De rifampicine in de behandelgroep werd direct postoperatief gestart. De behandelduur bedroeg drie maanden (voor heupprothesen en osteosynthese) of drie maanden (voor knieprothesen). Zes van de 18 patiënten in de rifampicine-groep (33 procent) vielen uit. Bij twee patiënten werd de behandelduur met rifampicine verkort of de dosering verlaagd vanwege bijwerkingen. Curatie in de rifampicine-groep was 89 procent, in de placebogroep 60 procent (intention-to-treatanalyse p = 0,10, per

protocolanalyse $p < 0,02$). Dit verschil in uitkomst werd onder andere verklaard door de ontwikkeling van ciprofloxacin-resistente stafylokokken bij vier van de vijf falers in de groep met monotherapie-ciprofloxacin. Helaas werden de uitkomsten niet vermeld per categorie (prothese versus osteosynthese) of verwekker (CNS versus *S. aureus*). Ondanks de methodologische beperkingen van deze trial was het goede effect van rifampicine opvallend en duidelijk verschillend met een aantal kleine cohortstudies uit de jaren negentig waarin het succespercentage van een DAIR bij stafylokokkenprothese-infecties de 40 procent niet had overschreden.[19,20] In 2016 werden op een congres de resultaten van een Zweedse RCT gepresenteerd waarin 48 patiënten met een geïnfecteerde prothese op basis van stafylokokken gerandomiseerd werden tussen rifampicine-combinatietherapie en bètalactam-monotherapie. Het behandelings succes was vergelijkbaar in beide groepen: 72 en 74 procent.[21]

Geïnfecteerde gewrichtsprothesen: observationele studies

De meeste studies waarin de rol van rifampicine geëvalueerd wordt bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen gaan over infecties veroorzaakt door stafylokokken. Sinds 2005 zijn er bij benadering 60 observationele studies verschenen waarin de uitkomsten van DAIR bij geïnfecteerde gewrichtsprothese door stafylokokken beschreven zijn, waarvan 25 studies ook de rol van rifampicine evalueren. Sommige studies, waarin rifampicine-combinatie-therapie vergeleken werd met een behandelstrategie zonder rifampicine, meldden geen positieve associatie tussen rifampicine en behandelings succes[22-29] terwijl andere studies wel een positieve correlatie toonden.[2,30,31] Bij rifampicine gebruik zijn de succespercentages 50 tot 90 procent, terwijl dat bij patiënten zonder rifampicine (beschreven in ongeveer tien studies) varieert tussen 30 en 80 procent. Het genezingspercentage bij geïnfecteerde heupprothesen in deze studies lijkt hoger te liggen dan bij geïnfecteerde knieprothesen. Daarnaast is er een tiental studies waarin het gebruik van rifampicine bij stafylokokkeninfecties niet beschreven wordt en waarbij het genezingspercentage lager is dan in de studies waarin rifampicine wordt gegeven. Met name de studie van Senneville et al. vond een sterke associatie tussen

rifampicine-fluoroquinolon-combinatietherapie en een succesvolle uitkomst; in deze studies werden alleen ook veel patiënten geïncludeerd bij wie het kunstmateriaal verwijderd was.[32] Gerapporteerde succespercentages stijgen geleidelijk over de jaren, maar blijven steken rond de 50 procent in de grootste cohorten met meer dan 150 geïncludeerde patiënten met stafylokokkeninfecties.[34-38] In figuur 1 wordt het behandelings succes in observationele studies na DAIR bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen veroorzaakt door stafylokokken samengevat, afgezet tegen de grootte van de studies. Hierbij valt ook de heterogeniteit in curatie op, voornamelijk bij de kleinere studies (minder dan 100 patiënten) waarin het behandelings succes sterk varieert van 30 tot 90 procent. Daarnaast vermelden niet alle studies duidelijk welke rifampicine-combinatietherapie werd toegepast, terwijl we weten dat de spiegels van bepaalde antibiotica (zoals bijvoorbeeld clindamycine) dalen bij gebruik van rifampicine, wat ook kan leiden tot een slechtere uitkomst. Verschillen in uitkomst kunnen ook verklaard worden door verschil in percentage polymicrobiële infecties, verschil in patiëntenpopulatie, als ook het al dan niet wisselen van mobiele onderdelen van de prothese tijdens een debridement en verschillende definities voor behandelings succes.

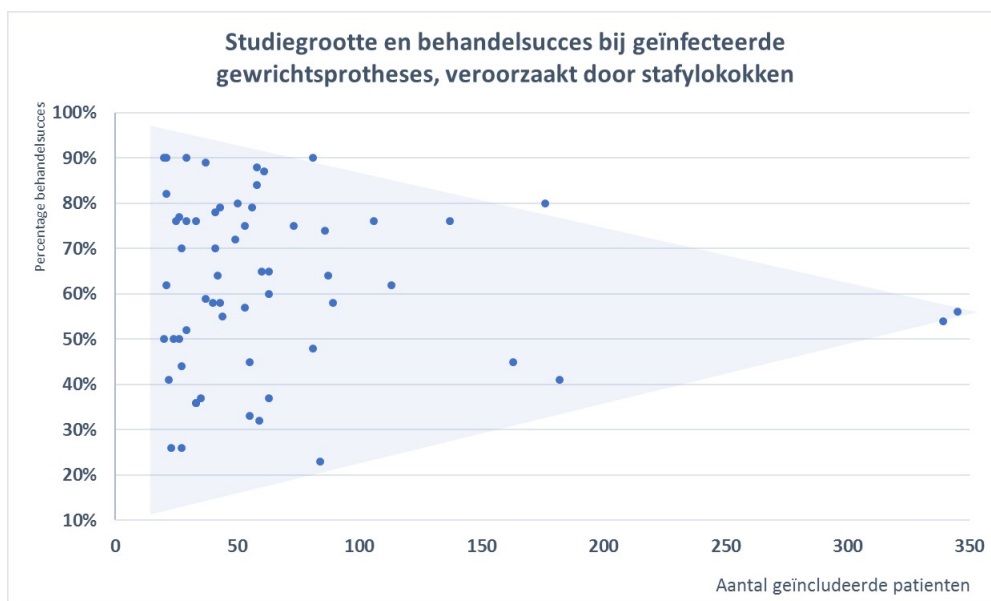
Het effect van monotherapie-antibiotica zonder rifampicine is weinig tot niet onderzocht bij prothesegerelateerde gewrichtsinfecties. Er zijn enkele studies waarin monotherapie met moxifloxacin, flucloxacilline of linezolid redelijke uitkomsten geeft.[21,23,33]

Beperkingen van observationele studies

Selectiebias, *confounding by indication* en survivalbias zijn belangrijke methodologische beperkingen van de hier besproken observationele studies. Selectiebias vindt plaats doordat, door toxiciteit en interacties, rifampicine mogelijk minder voorgeschreven wordt bij kwetsbare patiënten die al een a priori verhoogde kans op een slechtere uitkomst hebben. Daarnaast worden alleen de patiënten met een rifampicine-gevoelige *S. aureus* geselecteerd voor behandeling met rifampicine. Survivalbias vindt plaats doordat rifampicine vaak pas een tot twee weken na het debridement wordt gestart (nadat de wond droog en de gevoeligheid van de stafylokok bekend is).

Alleen de patiënten die deze twee weken

Figuur 2. Overzicht van gerapporteerde uitkomst van DAIR bij patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese veroorzaakt door stafylokokken, uitgezet tegen het aantal geïncludeerde patiënten (ongepubliceerde data, HS).



‘overleven’ starten met rifampicine, terwijl alle patiënten die in die periode falen niet aan rifampicine toekomen, wat leidt tot betere uitkomsten in de rifampicine groep.[31,39] Confounding by indication kan optreden doordat bijvoorbeeld specialisten die rifampicine voorschrijven beter op de hoogte zijn van vigerende richtlijnen en ook een grondiger debridement uitvoeren of vaker de mobiele prothese-onderdelen vervangen, wat geassocieerd is met een betere uitkomst. In geen van de observationele studies werd de patiëntengroep met en zonder rifampicine-combinatietherapie met elkaar vergeleken om een indruk te krijgen van confounding variabelen.

Timing en duur van rifampicine-gebruik

Over het algemeen wordt geadviseerd om zo snel mogelijk na een chirurgisch debridement te starten met een rifampicine-bevattende therapie om nieuwe biofilmvorming te voorkómen en om resterende bacteriën in achtergebleven biofilm snel te doden. Als resterende bacteriën in de postoperatieve wond zich gaan hechten aan de prothese, waardoor nieuwe biofilmvorming optreedt, neemt het risico op falen van de behandeling toe. Juist in die vroege postoperatieve periode zou rifampicine essentieel kunnen zijn omdat het snel in weefsels penetreert en bacteriën doodt. Vanwege het veronderstelde risico op selectie van rifampicine-resistente coagulase-negatieve stafylokokken op de huid die via een postoperatieve,

lekkende wond de prothese secundair kunnen infecteren, wachten de meeste behandelaars met de behandeling met rifampicine totdat de wond droog is en de rifampicinegevoeligheid van de stafylokok bekend is. Het lijkt echter niet logisch om een patiënt met een bevestigde infectie een goede empirische therapie te onthouden, vanwege een mogelijk risico op een secundaire infectie met op de huid aanwezige resistente bacteriën. Daarnaast toont in-vitro-onderzoek aan dat rifampicine-resistentie alleen ontstaat bij een hoge bacteriële load en bij rifampicine-monotherapie. Bij een DAIR is de bacteriële load peroperatief fors gereduceerd en er wordt altijd met rifampicine-combinatietherapie gestart. In een cohortstudie met 41 patiënten uit het centrum van de auteurs, bij wie direct postoperatief gestart was met rifampicine werd bij de 11 patiënten bij wie een recidief optrad met dezelfde stafylokok, geen resistentie tegen rifampicine aangetoond.[40] In de al besproken studie van Zimmerli uit 1998 werd overigens ook direct postoperatief gestart met rifampicine, wat niet leidde tot rifampicine-resistente stafylokokken bij patiënten die faalden op therapie.[18] De optimale behandelduur van rifampicine is niet goed onderzocht; de meeste studies rapporteren een duur van 6 tot 12 weken afhankelijk van welk gewricht er is aangedaan. Een kortere behandelduur zou de kans op bijwerkingen kunnen reduceren.

Bijwerkingen en interacties

Bij orale inname wordt rifampicine vrijwel volledig gesorbeerd; het diffundeert goed naar de meeste lichaamsweefsels. De bekendste bijwerking van rifampicine is onschuldig: urine, feces en traanvocht verkleuren oranje-bruin; zachte lensdragers dienen gewaarschuwd te worden dat de lenzen irreversibel verkleuren. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten (met name misselijkheid en braken maar ook diarree) en in mindere mate levertoxiciteit en huidafwijkingen die in studies tot vroegtijdig staken van rifampicine leiden. Voortijdig staken van rifampicine is beschreven bij meer dan 30 procent van het aantal patiënten.[18,41-43]

Rifampicine leidt door inductie van onder andere het cytochroom 450-systeem (waarbij CYP3A4 het sterkst geïnduceerd wordt) tot subtherapeutische plasmaspiegels van veel gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die door dit systeem gemetaboliseerd worden, zoals anti-epileptica, immunosuppressiva (bijvoorbeeld prednison, cyclosporine, tacrolimus), statines, vitamine K-antagonisten, proteaseremmers en bepaalde macroliden. Deze enzyminductie houdt aan tot twee weken na het staken van de behandeling. Bij patiënten die rifampicine gebruiken moet daarom de comediatie nauwgezet gecontroleerd worden. Doseringen van comediatie moeten zo nodig aangepast worden en soms is controle van geneesmiddelenpiegels nodig. Vanwege de snelle inductie van antibioticaresistentie bij behandeling met rifampicine-monotherapie zal rifampicine altijd gecombineerd moeten worden met een ander antibioticum (meestal een fluoroquinolon).

Conclusies

De uitkomsten van behandeling van geïnfecteerde gewrichtsprothese zijn geleidelijk verbeterd gedurende de afgelopen 20 jaar. De verbeterde uitkomst kan verklaard worden door de introductie van rifampicine, de verbeterde chirurgische aanpak via een grondig debriement en de komst van antibiotic stewardshipbundels. Er is een duidelijke associatie tussen rifampicine en verbeterde uitkomsten bij prothese-infecties door stafylokokken, hoewel de studies beperkt worden door confounding, selectiebias en survivalbias. In een gerandomiseerde studie zou causaliteit van de in observatie studies gevonden associatie tussen rifampicine en genezing kunnen worden aangetoond waarbij patiënten gerandomiseerd

worden tussen rifampicine-combinatietherapie en monotherapie zonder rifampicine. Ook zou het interessant zijn om te onderzoeken of de zes- tot twaalfweekse behandeling met rifampicine-combinatietherapie even goed is als een korte postoperatieve behandeling met rifampicine-combinatietherapie, gevolgd door monotherapie. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening (alleen inclusie van prothese-infecties door stafylokokken) is dat een logistische uitdaging die nationale samenwerking vereist. Dit onderzoek is wel relevant omdat de bijwerkingen van rifampicine aanzienlijk zijn en de in dit artikel besproken data over rifampicine veelvuldig geëxtrapoleerd worden naar andere infecties waarbij kunstmateriaal betrokken is, maar waar het wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van rifampicine zeer beperkt is (zoals bij kunstklependocarditis, geïnfecteerde vaatprothesen of fractuur-gerelateerde infecties).[44]

Multidisciplinair overleg

Momenteel is een door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) benoemde richtlijncommissie het huidige bewijs voor de belangrijkste aspecten van antibiotische behandeling bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen aan het samenvatten, om tot een nationaal, wetenschappelijk onderbouwd advies te komen. Hierin zal ook het gebruik van onder andere rifampicine bij geïnfecteerde gewrichtsprothesen geëvalueerd worden. In deze commissie zitten afgevaardigden namens de orthopedie en traumachirurgie, internist-infectiologen, artsen-microbioloog en een apotheker. Daarnaast publiceert de Werkgroep Orthopedische Infecties namens de Nederlandse Orthopedische Vereniging (NOV) aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling van prothese-infecties. Gezamenlijke besprekingen over deze complexe infecties met participatie van orthopedisch chirurgen, internisten-infectioloog en artsen-microbioloog is essentieel en worden in steeds meer Nederlandse ziekenhuizen ingevoerd.[45] Nederlandse centra weten elkaar ook in toenemende mate te vinden als het gaat om organisatie van zorg, regionale samenwerking en het opstellen van gezamenlijke behandelprotocollen voor patiënten met een geïnfecteerde gewrichtsprothese.[46,47]

Acknowledgments

De auteurs danken Leo Visser voor het kritisch meelezen van deze tekst.

Referenties

1. Jaarrapportage Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten 2018. www.lroi-rapportage.nl.
2. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):182-94.
3. Lora-Tamayo J, Senneville E, Ribera A, et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(12):1742-52.
4. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:357-72.
5. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2017;35(3):189-95.
6. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-e25.
7. Argenson JN, Arndt M, Babis G, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34(2S):S399-S419.
8. Acocella G, Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Evidence that rifampicin can be used safely for non-tuberculous diseases. *Thorax*. 1980;35(10):788-91.
9. Lobo MC, Mandell GL. The effect of antibiotics on *Escherichia coli* ingested by macrophages. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1973;142(3):1048-50.
10. Conlon BP, Nakayasu ES, Fleck LE, et al. Activated ClpP kills persister and eradicates a chronic biofilm infection. *Nature*. 2013;503(7476):365-70.
11. Reiter KC, Sambrano GE, Villa B, Paim TG, de Oliveira CF, d'Azevedo PA. Rifampicin fails to eradicate mature biofilm formed by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(4):471-4.
12. Zimmerli W, Sendi P. Role of Rifampin against *Staphylococcal* Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(2).
13. Lucet JC, Herrmann M, Rohner P, Auckenthaler R, Waldvogel FA, Lew DP. Treatment of experimental foreign body infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(12):2312-7.
14. Nessi R, Fowst G. Clinical use of rifampicin in combination for non-mycobacterial infections: a survey of published evidence. *J Int Med Res*. 1979;7(3):179-86.
15. Norden CW, Fierer J, Bryant RE. Chronic staphylococcal osteomyelitis: treatment with regimens containing rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3:S495-501.
16. Van der Auwera P, Klustersky J, Thys JP, Meunier-Carpentier F, Legrand JC. Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;28(4):467-72.
17. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis*. 1992;14(6):1251-3.
18. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998;279(19):1537-41.
19. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1990;72(6):878-83.
20. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis*. 1997;24(5):914-9.
21. Karlsen E, Borgen P, Bragnes BO, Figved B, Groggaard B, Rydinge J, Sandberg L, Snorrason F, Wangen H, Witso E, Wetsberg M. Rifampicin combination therapy in early staphylococcal prosthetic joint infections: a randomised controlled trial. *Orthopedic Proceedings 2016;98-B(SUPP_23)*:72.
22. Chaussade H, Uckay I, Vuagnat A, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;63:37-42.
23. Morata L, Senneville E, Bernard L, et al. A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):235-43.
24. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect*. 2018.
25. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(7):1732-9.
26. Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Parreno S, Gil-Guillen V, Lopez-Prats FA. Debridement with prosthesis retention and antibiotic therapy vs. two-stage revision for periprosthetic knee infection within 3 months after arthroplasty: a case-control study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(9):e11-7.
27. Bouaziz A, Uckay I, Lustig S, et al. Non-compliance with IDSA guidelines for patients presenting with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection is a risk factor for treatment failure. *Med Mal Infect*. 2018;48(3):207-11.
28. Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, Gotschi T, Lew D, Uckay I. The Benefice of Mobile Parts' Exchange in the Management of Infected Total Joint Arthroplasties with Prosthesis Retention (DAIR Procedure). *J Clin Med*. 2019;8(2).
29. Geurts JA, Janssen DM, Kessels AG, Walenkamp GH. Good results in postoperative and hematogenous deep infections of 89 stable total hip and knee replacements with retention of prosthesis and local antibiotics. *Acta Orthop*. 2013;84(6):509-16.
30. Holmberg A, Thorhallsdottir VG, Robertsson O, Dahl A, Stefansdottir A. 75 percent success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015:1-6.
31. Vilchez F, Martinez-Pastor JC, Garcia-Ramiro S, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(3):439-44.

32. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011;53(4):334-40.
33. San Juan R, Garcia-Reyne A, Caba P, et al. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5161-6.
34. Wouthuyzen-Bakker M, Sebillotte M, Lomas J, et al. Clinical outcome and risk factors for failure in late acute prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Infect*. 2019;78(1):40-7.
35. Tornero E, Morata L, Martinez-Pastor JC, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(8):786 e9- e17.
36. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):182-94.
37. Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012;27(6):857-64 e1-4.
38. Lowik CAM, Parvizi J, Jutte PC, et al. Debridement, antibiotics and implant retention is a viable treatment option for early periprosthetic joint infection presenting more than four weeks after index arthroplasty. *Clin Infect Dis*. 2019.
39. Lesens O, Ferry T, Forestier E, et al. Should we expand the indications for the DAIR (debridement, antibiotic therapy, and implant retention) procedure for *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections? A multicenter retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018.
40. Scheper H, van Hooven D, Visser L, et al. Outcome of acute staphylococcal prosthetic joint infection treated with debridement, implant retention and antimicrobial treatment with short duration of rifampicin. *J Infect*. 2018;76:498-500.
41. Ascione T, Pagliano P, Mariconda M, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *J Infect*. 2015;70(1):30-6.
42. Bryan AJ, Abdel MP, Sanders TL, Fitzgerald SF, Hanssen AD, Berry DJ. Irrigation and Debridement with Component Retention for Acute Infection After Hip Arthroplasty: Improved Results with Contemporary Management. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(23):2011-8.
43. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, et al. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1675-82.
44. Govaert GAM, Termaat MF, Glaudemans A, et al. [Diagnosis and treatment of fracture-related infections]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
45. Kuiper JW, Vos S, Burger TJ, Colen S. Variety in diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections in Belgium and the Netherlands. *Acta orthopaedica Belgica*. 2016;82(2):149-60.
46. Website samenwerkende ziekenhuizen regio Leiden/Den Haag. www.protheseinfectie.nl.
47. Scheper H, Wouthuyzen-Bakker M, Veldkamp KE, van der Wal RJP, Vogely HC, de Boer MGJ. [Prosthetic joint infection]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2019;163.
48. Lancini G. In memory of Piero Sensi (1920-2013). *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):609-11.

Feuilleton faagtherapie

Marc Bonten

Op mijn werkkamer ligt het boek “Bacteriologie en Immunologie” van dr. A. Vedder, uit 1935. Ik weet niet meer van wie ik het gekregen heb, maar ik ben de onbekende schenker dezes nog regelmatig dankbaar. Zo start op pagina 410 hoofdstuk IX “Bacteriophag”; zes pagina’s die in 85 jaar weinig aan waarheid ingeboet hebben. Het leunt zwaar op de ervaringen van d’Hérelle, een Franse arts werkzaam in India, die fagen gebruikte voor de behandeling van tyfus, dysenterie en cholera. “Het succes hiervan was gering. Over de oorzaak der mislukking zijn de meeningen verdeeld. Wel helpt de bacteriophag vaak zeer goed bij plaatselijke aanwending, bijv. bij cystitis, pyelitis, enz.”

Inmiddels staan bacteriofagen weer volop in de belangstelling. Op tv zien we regelmatig spectaculaire resultaten van behandelingen, die noodgedwongen in het buitenland plaatsvinden. In Nederland wordt bacteriofaagtherapie niet als behandeloptie erkend (en dus niet vergoed), simpelweg omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing van effectiviteit is. Het gevolg is dat vorig jaar – naar ik vernomen heb – ongeveer duizend Nederlanders hun heil gezocht hebben in het Eliava Instituut in Tbilisi, Georgië. Zo’n behandeling zal al gauw 5000 euro kosten (inclusief reis en verblijf), en het resultaat is lang niet altijd goed. De evidence daarvoor zit in een mapje in mijn computer.

Hoewel sceptisch over de effectiviteit van deze behandeling, vind ik dat we een maatschappelijke verantwoordelijkheid hebben om duidelijkheid te scheppen. Als de resultaten goed zijn, hebben we er een mooie, goedkope behandeloptie bij en hoeven minder mensen hun spaarpot te legen voor een behandeling in een ver buitenland.

Wetgeving staat dit voorlopig in de weg, hoewel de wetgevers en toezichthouders dat niet vinden. Je kunt alleen wetenschappelijk onderzoek met mensen uitvoeren als het te onderzoeken

product, in dit geval bacteriofagen, gemaakt is volgens de criteria van Good Manufacturing Practice (GMP). En dat is best lastig voor iets dat uit een sloot afkomstig is en voor elke patiënt weer anders kan zijn. Hoe leg je een apotheker uit dat zoiets een zuiver product is? Een oplossing is het maken van steeds dezelfde cocktail met goed gedefinieerde fagen. In plaats van dat je fagen bij de te behandelen verwekker zoekt, zoek je patiënten bij de te testen cocktail. Dat doen we met antibiotica ook. Een aantal bedrijven heeft inmiddels een GMP-faciliteit en de eerste studies met dergelijke cocktails zijn gestart. Zelf hopen wij ook binnenkort de mogelijkheid van productie volgens GMP te hebben. Maar makkelijk en snel gaat dat niet. Helaas. Op dit moment worden bacteriofagen sporadisch ingezet bij patiënten bij wie alle reguliere behandelopties uitgeput zijn en waar op een medisch wonder gehoopt wordt. Fagen worden dan betrokken uit het buitenland, waar ze in het kader van magistrale bereiding gezuiverd zijn. Daarmee doen we geen wezenlijke kennis op.

Het schiet dan ook niet zo op met de toepassing van bacteriofagen in de Nederlandse patiëntenzorg. Er gebeurt echter wel het één en ander met bacteriofagen. Het *NTMM* doet daarvan dit najaar uitgebreid verslag. In dit nummer belichten Julia Egido, Pieter-Jan Haas en Annabel Niessen in deel 1 van een vijfdelig feuilleton de nieuwste inzichten in de bestrijding van resistentie bij bacterio-fagen, beschrijft Esmée Ruizendaal de klinische toepassingen van bacteriofagen en adresseert Ed Kuijper de juridische aspecten van de fecustransplantatie die relevant is voor die

Universiteit Utrecht, Utrecht, prof. dr. M.J.M. Bonten, hoogle-
raar moleculaire epidemiologie van infectieziekten.
Correspondentieadres: m.j.m.bonten@umcutrecht.nl

van bacteriofaagtherapie. Het gaat immers om vergelijkbare biologische herkomsten, en de vaststelling dat het bij beide toepassingen gaat om een weefseltransplantatie. In volgende nummers wordt ingegaan op de biologie van bacteriofagen en willen we aandacht besteden aan patiënten die in Nederlandse ziekenhuizen behandeld zijn met bacteriofagen.

Inzicht in bestrijding van resistentiemechanismen bij faagtherapie

Deel 1: De biologie van fagen

Julia Egido Egido, Pieter-Jan Haas, Annabel Niessen

Samenvatting

Nu meervoudige antimicrobiële resistentie een bedreiging vormt voor de gezondheidszorg is bacteriofaagtherapie opnieuw onder de aandacht gekomen als mogelijk alternatief voor antimicrobiële therapie. Bacteriofagen worden gekarakteriseerd door een grote diversiteit, ze zijn in overvloed aanwezig, in staat zichzelf in grote hoeveelheden te multipliceren. Fagen zijn goede kandidaten om de strijd met bacteriële infecties aan te gaan. Maar faagtherapie gaat gepaard met nogal wat complicerende factoren, waarvan het optreden van bacteriële resistentie het meest in het oog springt. Resistentie vindt plaats in de verschillende stappen van de virusreproductie. Anderzijds zijn fagen zelf in staat tot adaptatie en het te boven komen van resistentie.

Interacties tussen bacteriën en fagen, zoals de resistentiemechanismen van de bacterie tegen de faag, zullen moeten worden ontrafeld om succesvolle strategieën te ontwikkelen.

Abstract

In an age where multiple drug resistant bacteria pose a serious threat to world health, bacteriophage therapy has arisen as a possible alternative to conventional antibiotics. A huge diversity and abundance, rapid killing kinetics and the possibility of self-replication are some of the characteristics that make bacteriophages good candidates for treating bacterial infections. However, bacteriophage therapy faces numerous challenges, amongst which the emergence of resistance stands out. This phenomenon occurs frequently and can take place through different elements targeting all the steps of the viral infective cycle. On the other hand, bacteriophages are also able to adapt and overcome resistance. In any case, it

is important to unravel the interactions between bacteria and bacteriophages, as well as the mechanisms underlying resistance to phages, in order to design successful strategies for bacteriophage therapy. In this review, the current knowledge about mechanisms of bacteriophage resistance is discussed, as well as the genetic basis that accounts for them, and ways in which bacteriophages counter-attack against these systems.

Feuilleton in vijf delen

In vijf delen (in achtereenvolgende uitgaven van het *NTMM*) worden de huidige kennis van bacteriofaagresistentie, de genetische oorzaak die daarvoor verantwoordelijk is en de manier waarop fagen de tegenaanval inzetten, besproken. Het eerste deel van in totaal vijf delen staat in deze editie van het tijdschrift. Hierin wordt een introductie in de faagbiologie gegeven en wordt de levenscyclus van de faag belicht.

Introductie

In de afgelopen jaren zijn bacteriofagen onder de aandacht gekomen als potentiële behandeling tegen multi-resistente bacteriën. Maar het idee van gebruik van fagen als therapie tegen persisterende infecties bestaat al langer. Hoewel de bacteriofaag waarschijnlijk het meest talrijke organisme op aarde is, werd deze pas ontdekt het

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, afdeling Medische Microbiologie, J. Egido Egido, promovendus, P.-J. Haas, arts-microbioloog.

Correspondentieadres: P.J.A.Haas@umcutrecht.nl.

Oorspronkelijke titel van dit artikel: Understanding and overcoming resistance mechanisms in bacteriophage therapy).

Vertaling: F.A. Niessen, arts-onderzoeker (F.A.Niessen@umcutrecht.nl).

begin van de 20^e eeuw. Frederick William Twort en Félix d'Herelle waren de eersten die onafhankelijk van elkaar bacteriofagen beschreven.[1,2] d'Hérelle onderkende daarbij ook de therapeutische potentie ervan. De "onzichtbare microben" die hij beschreef, waren geïsoleerd uit ontlasting van patiënten die waren hersteld van een *Shigella dysenteriae*-infectie.

De interesse in fagen als potentiële behandeling tegen bacteriële infecties verminderde na de ontdekking van penicilline 20 jaar later.[3] Desondanks won de therapeutische toepassing aan populariteit in de voormalige Sovjetrepubliek, met name in Georgië, waar fagen kort na hun ontdekking in de klinische praktijk werden toegepast voor het behandelen van geïnfecteerde wonden en gastro-intestinale infecties.[4] Het gebruik van fagen werd onderzocht in verschillende instituten, waaronder het Eliava Instituut in Tbilisi, Georgië. Faagcocktails behoren tot op heden tot de gebruikelijke behandeling in Georgië en andere voormalige Sovjetrepublieken en zijn daar te koop bij de apotheek. In westerse landen heeft dit geen navolging gevonden door de gebrekkige methodologie van de onderzoeken en de ontoegankelijkheid van de veelal Russische literatuur waarin gerapporteerd werd.[3]

De situatie rondom antibioticumresistentie in de westerse samenleving wordt steeds zorgelijker. In 2015 heeft de Wereld Gezondheid Organisatie (WHO) een actieplan in het leven geroepen om dit groeiende probleem aan te pakken, hetgeen heeft geleid tot hernieuwde interesse in faagtherapie.[5] Waarschijnlijk stamt de bekendste casus die recent is beschreven uit 2017, van Schooley et al. waarbij een multiresistente *Acinetobacter baumannii*-infectie succesvol is behandeld met een gepersonaliseerde bacteriofaagcocktail die van tevoren in vitro is getest tegen de *Acinetobacter*-isolaten van deze patiënt.[6]

Een andere toegepaste behandeling waarin fagen een bewezen effect hebben, is het gebruik van een feces-filtraat bij de behandeling van recidiverende *Clostridium difficile*-infecties. Deze toepassing is vergelijkbaar met feces-transplantatie, met het verschil dat de bereiding steriel gefiltreerd is waardoor alleen het bacteriële debris, eiwitten, antibacteriële en metabole bestanddelen, oligonucleotiden en virussen (c.q. fagen) worden toegediend. Ott en anderen beschrijven in 2017 hoe bij deze aanpak *C. difficile* wordt

geëradiceerd voor een periode van ten minste zes maanden, hetgeen gepaard gaat met veranderingen in het intestinale microbiom en virioom van de patiënten.[7]

Al met al lijkt faagtherapie een veilige en veelbelovende techniek in de strijd tegen multiresistente bacteriën en de overtuiging dat er gezocht moet worden naar mogelijkheden voor implementatie neemt toe zowel in de wetenschappelijke wereld als daarbuiten.[8]

Er zijn desondanks nog diverse hindernissen te nemen voordat faagtherapie kan worden toegepast in westerse landen. Allereerst wordt het toepassen van faagtherapie bemoeilijkt door de regelgeving binnen de gezondheidszorg. Er wordt gewerkt aan de regelgeving om gebruik van faagtherapie via magistrale bereiding mogelijk te maken en te standaardiseren.[9]

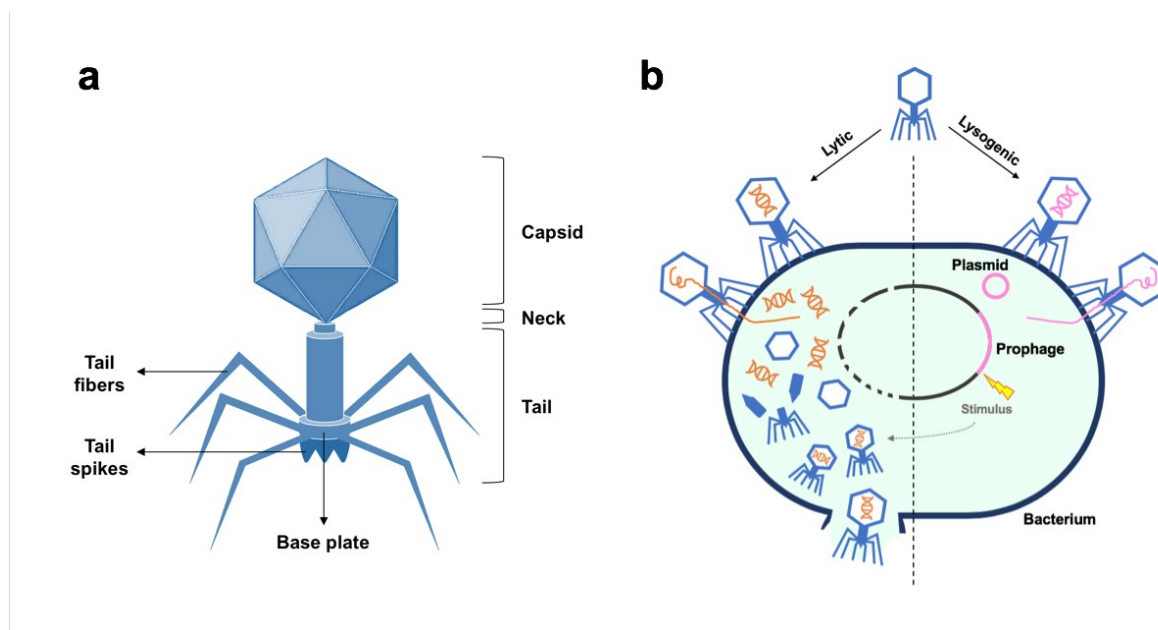
Naast regelgeving komen er veiligheidsoverwegingen kijken bij het toedienen van fagen aan mensen. In casuïstiek zijn tot dusver geen ernstige bijwerkingen beschreven. Toch bestaan er zorgen dat bepaalde typen filamenteuze fagen aanleiding geven tot het vormen van biofilms.[10] Dit laatste zou echter geen probleem moeten zijn omdat filamenteuze fagen geen rol spelen in therapeutische toepassingen. Een ander obstakel is het mogelijk veroorzaken van dysbiose in bijvoorbeeld het maag-darmstelsel door het introduceren van exogene virussen. Dit treedt niet op indien de fagen gericht worden toegediend ter plaatse van de infectie, bijvoorbeeld topicaal. Overigens zijn bacteriofagen selectief in de bacteriën waarop ze aangrijpen, waardoor het onwaarschijnlijk is dat daarbij de commensale flora wordt aangetast.[11] Een andere zorg is het vrijkomen van endotoxinen door lysis van de bacteriën, zoals bij de toediening van antibiotica die aangrijpen op de celwand.[12]

De belangrijkste vraag blijft of faagtherapie effectief is in het behandelen van bacteriële infecties en zo ja, voor hoe lang. Bacteriën beschikken over meer mechanismen om bacteriofagen af te weren. In bacteriële populaties die geïncubeerd worden met fagen, worden direct of binnen enkele uren al mutanten gevonden die ongevoelig zijn voor de bacteriofagen waaraan ze blootgesteld worden. De kennis over interacties tussen fagen en bacteriën is flink gegroeid ten opzichte van de beginjaren van de faagtherapie.

Figuur 1.

a) Schema van een vertegenwoordiger uit de orde *Caudovirales*, waarop de icosahedrale kop, een kraagvormige structuur tussen kop en staart, en de staart waarin de basis, met spikes en tentakels. Deze structuren variëren waardoor er verschillende morfologieën zijn tussen de verschillende families van de *Caudovirales*. Dit schema past het best bij het type faag van de *Myoviridae*-familie.

b) Infectieve cyclus van een faag. In geval van de lytische cyclus, voert achtereenvolgende expressie van de virale genen tot de productie van meer virusdeeltjes, wat lysis van de bacterie en verspreiding naar volgende gastheercellen veroorzaakt. Dit cyclustype kan worden opgevolgd door zowel 'virulente' als 'gematigde' (Eng: 'temperate') fagen. In geval van de lysogene cyclus wordt faag-DNA geïntegreerd in het bacteriële chromosoom als een profaag, dan wel persisteert het in de vorm van een plasmide in het bacteriële cytoplasma. Profaag-DNA kan ook worden geknipt om opnieuw te leiden tot een lytische cyclus, zoals bijvoorbeeld gebeurt onder stress.[13] De lysogene cyclus wordt alleen aangetroffen bij gematigde fagen. Of een gematigde faag een lytische of een lysogene cyclus volgt wordt beïnvloed door faag-faag-interactie of door de omgevingsfactoren.



De biologie van bacteriofagen

Grondige kennis van faagbiologie is van cruciaal belang voor de ontwikkeling van therapeutische toepassingen. Kennis over de verschillende virale eigenschappen en de mechanismen waarmee de gastheer geïnfecteerd wordt, is noodzakelijk om de bacteriële afweermechanismen te bestuderen. Met deze kennis kunnen technieken worden ontwikkeld voor het ontwijken of onderdrukken van deze bacteriële resistentiemechanismen, om de kans van slagen van faagtherapie te vergroten.

Fagen worden geclassificeerd op basis van morfologie of op basis van hun genoom. Er zijn drie verschillende groepen geïdentificeerd op basis van genoomtype en grootte. De eerste groep bestaat uit RNA-fagen, beschikkend over een klein enkelstrengs genoom. De tweede groep bestaat uit fagen met een klein (meestal minder dan 10kb) enkelstrengs-DNA-genoom. Deze groep omvat fagen met een relatief groot DNA-genoom

variërend van 30 tot meer dan 2000 kb, meestal dubbelstrengs. Fagen die potentieel geschikt zijn voor therapeutische toepassing behoren tot deze laatste groep, de orde van de *Caudovirales*. [13]

Caudovirales zijn fagen zonder envelop, bestaande uit een kop met een icosahedrale structuur en een staart (figuur 1a). [14]. De kop bestaat uit een eiwitstructuur met daarin een enkel molecuullineair, dubbelstrengs-DNA. De staart is een eiwitbuis bestaande uit een helix van opeengestapelde schijven met aan het distale uiteinde meestal spikes, een basis en tentakels (Eng: *fibers*). Sommige fagen hebben daarnaast een kraagachtige structuur tussen de kop en de staart. Voorheen vormden de morfologische verschillen van de staart de belangrijkste criteria voor het onderscheiden van verschillende virusfamilies binnen deze orde. Met behulp van genoombrede sequentieanalyse en fylogenetische analyse wordt tegenwoordig een grotere variëteit

aan verschillen waargenomen tussen de soorten *Caudovirales*.^[15] Zo worden nu binnen deze orde vier nieuwe families onderscheiden: *Siphoviridae*, *Podoviridae*, *Myoviridae* en *Ackermannviridae*. *Siphoviridae* worden gekarakteriseerd door hun lange, niet-contractiele staart. *Podoviridae* hebben korte niet-contractiele staarten, *Myoviridae* en *Ackermannviridae* hebben beide lange contractiele staarten maar verschillen op genomisch en proteomisch niveau.^[16] De structuren aan het distale eind van de staart herkennen de receptoren aan de buitenkant van de bacterie waaraan de faag geabsorbeerd wordt.^[14] Binding kan zowel reversibel als irreversibel zijn, met soms meerdere receptoren. Over het algemeen is de binding erg gastheerspecifiek. De verschillende receptoren en de moleculen die een rol spelen bij de aanhechting van fagen, worden uitgebreid beschreven in een review van Bertozzi Silva et al. uit 2016.^[17]

Na de absorptie van het virion wordt het genetisch materiaal geïnjecteerd in het cytoplasma van de gastheer. Peptidoglycaan-hydrolases van het viruspartikel breken hiervoor de celwand af waarna het DNA met daarbij soms enkele eiwitten via de staart in de bacterie terecht komt. Bij sommige bacteriofagen vindt dit proces stapsgewijs plaats waarbij transcriptie van een als eerste geïnjecteerd deel van het DNA nodig is voordat de rest van het DNA kan worden opgenomen door de bacterie.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen virulente en gematigde (Eng: *temperate*) fagen. De virulente faag kent alleen een lytische cyclus, de gematigde fagen zowel een lytische als een lysogene cyclus, dan wel alleen een lysogene (figuur 1b). Bij de lytische cyclus worden de cellulaire processen van de gastheer overgenomen door de faag waarbij de virale genen tot expressie komen in plaats van de genen van de gastheer. Sommige fagen gebruiken hiervoor het bacteriële RNA-polymerase, andere bevatten hun eigen transcriptie-enzym. Later komen de genen die coderen voor kapseleiwitten en eiwitten die nodig zijn voor lysis van de gastheercel tot expressie. Het gehele proces leidt tot de productie van diverse viruspartikels die vrijkomen bij lysis.^[18]

Bij de lysogene cyclus wordt het faag-DNA ingebouwd in het bacteriële DNA als profaag-DNA. Op bepaalde momenten, zoals onder stressomstandigheden, kan het tot expressie komen. Naast de lytische cyclus kunnen gematigde fagen

tevens een lysogene cyclus doorlopen (figuur 1b). In dat geval blijft het virale genoom aanwezig in de gastheer als plasmide of neemt het plaats in het bacteriële chromosoom als profaag. De infectiecyclus die een virion doorloopt, wordt bepaald door bacteriële repressoren die deel uitmaken van een quorum-sensingsysteem, of door communicatie tussen viruspartikels op basis van eiwitten.^[19,20] De dichtheid van de bacteriepopulatie en de faagpopulatie lijkt hierin een doorslaggevende rol te spelen. Hoewel fagen die een lysogene cyclus kunnen doorlopen niet geschikt zijn voor faagtherapie, zijn zij cruciaal voor het ontwikkelen van resistentiemechanismen.

In de volgende delen van deze serie zullen we ingaan op de verschillende mechanismen waarmee bacteriën zich kunnen weren tegen bacteriofagen.

Referenties

1. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet*. 1915;186(4814):1241-3.
2. d'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Comptes rendus Acad Sci Paris*. 1917;165:373-5.
3. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence*. 2014;5(1):226-35.
4. Chanishvili N. Phage Therapy—History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches. *Adv Virus Res*. 2012;83:3-40.
5. World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. doi: ISBN 978 92 4 150976 3.
6. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10). doi:10.1128/AAC.00954-17.
7. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(4):799-811.e7.
8. Moelling K, Broecker F, Willy C. A Wake-Up Call: We Need Phage Therapy Now. *Viruses*. 2018;10(12). doi:10.3390/v10120688.
9. Pirnay J-P, Verbeken G, Ceysens P-J, et al. The Magistral Phage. *Viruses*. 2018;10(2). doi:10.3390/v10020064.
10. Secor PR, Sweere JM, Michaels LA, et al. Filamentous Bacteriophage Promote Biofilm Assembly and Function. *Cell Host Microbe*. 2015;18(5):549-59.
11. rulis-Kawa Z, Majkowska-Skrobek G, Maciejewska B, Delattre A-S, Lavigne R. Learning from bacteriophages - advantages and limitations of phage and phage-encoded protein applications. *Curr Protein Pept Sci*. 2012;13(8):699-722.
12. Lepper P, Held T, Schneider E, Bölke E, Gerlach H, Trautmann M. Clinical implications of antibiotic-induced endotoxin release in septic shock. *Intensive Care Med*. 2002;28(7):824-33.

13. Fields BN, Knipe DM (David M, Howley PM. *Virology*. Lippincott-Raven Publishers; 1996. https://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&v1=1&ti=1,1&Search_Arg=9506967&Search_Code=0359&CNT=20&SID=1. Accessed February 9, 2019.
14. King A. Caudovirales. In: *Virus Taxonomy*. Elsevier; 2012:39-45.
15. Adriaenssens EM, Wittmann J, Kuhn JH, et al. Taxonomy of prokaryotic viruses: 2017 update from the ICTV Bacterial and Archaeal Viruses Subcommittee. *Arch Virol*. 2018;163(4):1125-9.
16. Barylski J, Enault F, Dutilh BE, et al. Genomic, proteomic, and phylogenetic analysis of spounaviruses indicates paraphyly of the order Caudovirales. *bioRxiv*. November 2017:220434. doi:10.1101/220434.
17. Bertozzi Silva J, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. Millard A, ed. *FEMS Microbiol Lett*. 2016;363(4):fnw002. doi:10.1093/femsl/fnw002.
18. Hobbs Z, Abedon ST. Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with “Lytic or lysogenic.” Millard A, ed. *FEMS Microbiol Lett*. 2016;363(7):fnw047. doi:10.1093/femsl/fnw047.
19. Erez Z, Steinberger-Levy I, Shamir M, et al. Communication between viruses guides lysis–lysogeny decisions. *Nature*. 2017;541(7638):488-93.
20. Silpe JE, Bassler BL. A Host-Produced Quorum-Sensing Autoinducer Controls a Phage Lysis-Lysogeny Decision. *Cell*. 2019;176(1-2):268-80.

De beloftes van bacteriofagenbehandeling: wat zijn de mogelijkheden?

Esmée Ruizendaal, Nikolai Saperkin, Pieter-Jan Haas

Samenvatting

Bacteriofagentherapie kan een alternatief bieden voor antibiotica in de behandeling van infecties met (resistente) micro-organismen. De huidige beschikbare literatuur betreft in-vitrostudies, dierstudies, case reports, case series, retrospectieve data en slechts enkele trials. Verschillende toedieningswegen worden hierin beschreven, zoals orale, topicale, parenterale behandeling en inhalatietherapie. Hoewel er een gebrek is aan kwalitatief wetenschappelijk bewijs, lijken sommige toepassingen wel potentie te hebben, zoals parenterale fagetoediening, wellicht omdat dat vaak om intraveneuze therapie gaat voor de behandeling van monomicrobiële bacteriemiën. Voordelen van bacteriofagentherapie zijn de selectieve werking op één pathogeen en de afwezigheid van bijwerkingen, interacties en allergieën. De onzekerheid rond effectiviteit, farmacokinetiek, -dynamiek en de lastige regelgeving voor registratie van bacteriofagen in het algemeen maken dat fagentherapie in de Nederlandse praktijk vooralsnog ver weg is.

Abstract

Bacteriophage therapy could offer an alternative to antibiotic treatment of infections with drug-resistant micro-organisms or infections that are hard to treat. The literature that is currently available consists of in vitro studies, animal studies, case reports, case series, retrospective data and a few human trials. Different routes of phage administration are described in these studies, such as oral, topical, parenteral and inhalation therapy. Although there is a lack of qualitative studies, parenteral administration of phages seems to be one of the most promising interventions, possibly because this is often used for monomicrobial infections of the bloodstream. Advantages of phage therapy are the selective targeting of one pathogen and the absence of side-effects, drug

interactions and allergies. However, due to the uncertainty on efficacy, pharmacodynamics and -kinetics and the complicated regulations concerning bacteriophages, it is still a long way to go before phage therapy can be implemented in Dutch practice.

Introductie

Bacteriofagentherapie is een hot topic. Niet alleen in Nederland, na onder andere uitzendingen van 'Dokters van morgen', maar wereldwijd is de interesse in bacteriofagentherapie in het afgelopen decennium enorm toegenomen. In het huidige tijdperk van antibioticumresistentie en de daarbij behorende problematiek is men logischerwijs op zoek naar alternatieve behandelingen. De plotselinge hype rondom bacteriofagentherapie in Nederland heeft geleid tot veel vraag naar deze behandeling bij patiënten. In hun zoektocht naar bacteriofagen lopen patiënten echter aan tegen de Europese regelgeving, die niet toestaat dat artsen zomaar ongeregistreerde geneesmiddelen kunnen voorschrijven. Een gevolg hiervan is dat er al vele patiënten zijn uitgeweken naar Georgië voor fagenbehandeling. Voor medici kan het lastige situaties met zich meebrengen zodra deze patiënten weer terugkeren naar het Nederlandse zorgstelsel. Ook al doen sommige media namelijk vermoeden dat bacteriofagen het nieuwe wondermiddel zijn, toch bestaan er nog veel vragen over de effectiviteit en veiligheid van fagentherapie. Kwalitatief wetenschappelijk bewijs voor

UMC Utrecht, Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, E. Ruizendaal, aios medische microbiologie, P.-J. Haas, arts-microbioloog. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, Nikolai Saperkin, associate professor.
Correspondentieadres: e.ruizendaal@umcutrecht.nl.

fagentherapie lijkt grotendeels te ontbreken. Met de groeiende interesse is er echter een toename te zien in het aantal studies naar fagenbehandeling, dus wellicht komt hier in de toekomst verandering in. In dit artikel proberen we een overzicht te geven van de belangrijkste klinische toepassingen van bacteriofagentherapie, de verschillende toedieningswegen en het huidige beschikbare bewijs hiervoor.

Orale behandeling met bacteriofagen voor gastro-intestinale infecties en overige infecties

Bacteriofagen werden voor het eerst enkele jaren na hun ontdekking door onder andere Felix d'Herelle therapeutisch ingezet. Nadat d'Herelle in 1915 bacteriofagen had geïsoleerd tijdens een uitbraak van *Shigella*-dysenterie, werd in 1919 een 12 jaar oude jongen met een enkele dosis orale anti-dysenteriefagen behandeld. De jongen knapte binnen een aantal dagen volledig op. Dit succes werd herhaald bij drie opeenvolgende patiënten (samengevat door Sulakveldize *et al.*).[1] Behalve deze succesvolle case reports is er weinig wetenschappelijk bewijs voor orale therapie van gastro-intestinale infecties. Er is een semi-gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in Georgië verricht van 1963 tot 1964, die een profylactisch effect van anti-*Shigella*-bacteriofagen zou laten zien op zowel dysenterie en diarree bij kinderen tot 7 jaar (samengevat door Barr *et al.*).[1] Verder beschrijft Marcuk in 1971 een studie naar fagenbehandeling van cholera, waarbij slechtere uitkomsten werden gezien voor fagentherapie dan voor de behandeling met antibiotica.[2] Meer recent is er een randomized-controlled trial (RCT) beschreven over bacteriofagen-*versus* placebobehandeling van enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC)-infecties.[3] Interim-analyse liet echter geen verschil zien tussen de beide behandelgroepen. Een verklaring die de onderzoekers geven is dat er geen aanwijzingen waren voor replicatie van bacteriofagen binnen de darm; wat ze er bovenin in stopten kwam er van onderen weer uit. Zonder replicatie van bacteriofagen vindt er uiteraard ook geen lysis plaats van bacteriën. Mogelijk is een lytische fagencyclus in de darm moeilijk te onderhouden gezien het relatief kleine aandeel dat pathogene bacteriën vormen in het aanwezige microbiom.[4] Dit lijkt ondersteund te worden door het feit dat de grote aantallen van nature

aanwezige bacteriofagen in het maag-darmkanaal over het algemeen lysogene fagen zijn.[5]

Orale fagenbehandeling wordt ook aangeboden voor niet-intestinale infecties in landen waarin fagen deel uitmaken van de behandelopties, zoals Georgië, en biedt het voordeel van een makkelijke toegangsweg. Er zijn echter voor zover ons bekend geen (lopende) studies naar orale fagenbehandeling voor niet-intestinale infecties. Waarschijnlijk komt dit doordat er nog veel onbekend is over de biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van bacteriofagen, al zijn er enkele studies die bacteriofagen hebben aangetoond in de bloedbaan, interne organen en urinewegen na orale inname [6-8] (samengevat door Barr *et al.* en Sulakveldize *et al.*).[1,9] Voor toekomstige studies naar orale fagenbehandeling zouden bijvoorbeeld patiënten met een afwijkende urologische anatomie met daarbij frequent optredende urineweginfecties een interessante doelgroep kunnen zijn. Vanwege het recidiverende karakter van deze infecties heeft men regelmatig te maken met steeds resistentere pathogenen, waarbij vaak als eerste de orale antibiotische behandelopties verloren gaan. Orale behandeling met fagen zou hier dan dus een uitkomst kunnen zijn.

Topicale behandeling met bacteriofagen voor huid- en wondinfecties

Bij directe applicatie van bacteriofagen in het gewenste compartiment kan men de onzekerheden over de opname en verdeling van bacteriofagen in het lichaam grotendeels buiten beschouwing laten. De meeste recente en lopende studies betreffen dan ook topicale toepassingen van bacteriofagen. Zo is er de PhagoBurn-studie in België, waarin *Pseudomonas*-geïnfekteerde brandwonden van patiënten topicaal werden behandeld met een cocktail van 12 lytische anti-*Pseudomonas*-fagen. Dit werd vergeleken met een behandeling met 1 procent zilver-sulfadiazinecrème (standaardbehandeling).[10] De studie werd voortijdig gestaakt (na inclusie van 27 patiënten) omdat brandwonden die behandeld werden met bacteriofagen een minder goede microbiologische respons lieten zien. Een van de mogelijke knelpunten in deze studie was dat er een sterke reductie van de concentratie fagen in de oplossing werd gezien na verloop van tijd, waardoor de eindconcentratie bij toediening mogelijk te laag was. Een andere verklaring voor de matige

respons is dat de *Pseudomonas*-kolonies van patiënten die niet goed hadden gereageerd op de fagenbehandeling significant vaker een verminderde gevoeligheid of zelfs resistentie lieten zien tegen de fagen dan de kolonies van patiënten die wel goed reageerden op behandeling. Deze gevoeligheid was pas achteraf bepaald.

Case series van fagenbehandeling gericht tegen *Staphylococcus aureus* in diabetische voetinfecties laten een veelbelovend beeld zien, ondanks de meestal aanwezige polymicrobiële flora.[11] Een fase I-studie naar topicale therapie met bacteriofagen gericht tegen *P. aeruginosa*, *S. aureus* en *E. coli* bij chronische veneuze ulcera van het been (aandeel diabetici onbekend) toonde echter geen verschil aan met placebo op wondgenezing. In deze studie werden wederom vooraf geen microbiologische kweken afgenomen om te beoordelen of de aanwezige flora wel gevoelig was voor de bacteriofagencocktail.[12] Daarnaast valt te betwijfelen of infecties überhaupt een rol van betekenis speelden bij deze chronische wonden. Hopelijk volgt er meer duidelijkheid over het toekomstperspectief van topicale fagentherapie uit een geplande Franse studie naar diabetische voetinfecties met *S. aureus* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02664740).

Een studie naar topicale therapie bij chronische otitis externa bepaalde wel vooraf de gevoeligheid voor de fagen en includeerde alleen patiënten die een gevoelige *P. aeruginosa*-infectie hadden voor een van de zes fagen van hun cocktail.[13] Een eenmalige dosis van deze fagen werd vergeleken met placebo op zowel klinische als microbiologische uitkomsten. Waar placebo-behandeling gedurende totaal 42 dagen follow-up geen significante verbetering liet zien, gaf behandeling met fagen een klinisch significante verbetering volgens zowel de geblindeerde artsen als patiënten, en nam de hoeveelheid gekweekte *P. aeruginosa* significant af. Dit significante microbiologische eindpunt was echter weinig relevant, aangezien dit minder dan een log daling betrof bij gemiddelde tellingen van 10^9 kolonie vormende eenheden.

Inhalatietherapie met bacteriofagen voor (chronische) longinfecties

Een veelgenoemde potentiële toepassing van bacteriofagen betreft pulmonale inhalatie bij patiënten met chronische longinfecties. In een review van Abedon *et al.* worden meerdere casus, case series en oude studies beschreven van succesvolle bacteriofagenbehandeling, zowel via inhalatie als intraveneus, bij pulmonale infecties veroorzaakt door met name stafylokokken, streptokokken en *Pseudomonas*. [14] Met name cysticfibrosis (CF)-patiënten, die vaak kampen met chronische pulmonale infecties met *Pseudomonas*-stammen, [15] zouden hiervan kunnen profiteren. Het gros van de CF-patiënten vernevelt nu dagelijks met inhalatieantibiotica om exacerbaties van longinfecties en daling van de longfunctie te voorkomen. Fagentherapie kan hier mogelijk een bijdrage leveren, ook al zullen de polymicrobiële flora en de aanwezigheid van biofilm in de longen van CF-patiënten dit compliceren. Positieve resultaten bij chronische *Pseudomonas*-infecties zijn wel verkregen bij in-vitrostudies en diermodellen. Zo werden in sputummonsters van CF-patiënten significante reducties gezien van het aantal *Pseudomonas*-kolonies na in-vitro-inoculatie met bacteriofagen.[16] In Waters *et al.* werd in een muismodel een gunstig effect gezien van bacteriofagen inhalatietherapie op chronische longinfecties met *P. aeruginosa* en werd tevens biofilmactiviteit van de fagen in vitro aangetoond.[17]

Parenterale behandeling met bacteriofagen voor ernstige infecties

De eerste casusbeschrijvingen van parenterale toediening van bacteriofagen dateren al van bijna een eeuw geleden. Wederom was het onder andere Felix D'Herelle die de intraveneuze toepassing van bacteriofagen voor cholera-, stafylokokken- en streptokokkenbacteriëmie beschreef, evenals intracutane injecties van bacteriofagen bij de builenpest.[18] In de Russische literatuur wordt in 1982 een niet-gerandomiseerde studie beschreven van Meladze *et al.* waarbij patiënten met purulente *S. aureus*-infecties in de pleura of longen behandeld werden met antibiotica of bacteriofagen (deels intraveneus).[19] Opvallend genoeg was er vaker sprake van volledig klinisch herstel in de met bacteriofagen behandelde groep dan in de antibioticumgroep, met name als de bacteriofagen intraveneus waren

gegeven (samengevat door Abedon en Sulakvelidze *et al.*).[1,14] Recent zijn ook meerdere case reports over intraveneuze bacteriofagentherapie verschenen.[20-23] Aangezien bacteriofagen in de meeste Westerse landen niet geregistreerd staan als geneesmiddel, betroffen dit allen patiënten met een ernstige infectie (bacteriëmie) in een rug-tegen-de-muursituatie. In vrijwel alle gevallen werden er dan ook gelijktijdig met de bacteriofagen antibiotica toegediend, waardoor het werkelijke effect van de bacteriofagen moeilijk te beoordelen is.[20,22,23] Er zijn zelfs aanwijzingen voor synergie tussen bacteriofagen en antibiotica (zie hieronder). De patiënten in de vier case reports klaarden ieder hun infectie, al dan niet door toedoen van de bacteriofagen. Een andere belangrijke bevinding in deze case reports is de afwezigheid van bijwerkingen bij intraveneuze toediening van bacteriofagen. Oftewel fagen lijken veilig intraveneus toegediend te kunnen worden. Deze bevinding wordt ook gezien in een recente observationele studie van Fabijan *et al.* (nog niet verschenen in een vakblad) naar een intraveneuze fagentherapie bij 13 ernstig zieke patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie,[24] en in voorgaande onderzoeken naar veiligheid (samengevat door Speck *et al.*).[25] In oude literatuur werden nog wel sporadische gevallen van shock beschreven na intraveneuze toediening van bacteriofagen, mogelijk ten gevolge van verontreinigde preparaten.[25] De huidige purificatieprocessen die plaatsvinden bij de productie van fagen waarborgen dat de oplossingen geen bacteriën of schadelijke hoeveelheden endotoxines bevatten.

Naast bovenstaande literatuur over parenterale toediening van fagen bij humane infecties zijn er ook diverse dierstudies waarbij positieve resultaten werden verkregen. Zo vonden Barrow *et al.* bij kippen die waren besmet met *Escherichia coli*, een bijna volledige reductie van mortaliteit na toediening van intramusculaire fagen via injectie, in vergelijking met geen therapie.[26] Vergelijkbare resultaten met volledige reductie van mortaliteit werden gevonden in twee andere studies naar intraveneuze fagenbehandeling bij vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*-bacteriëmie en *S. aureus*-bacteriëmie bij muizen.[27,28] In deze dierstudies werd een verminderde effectiviteit van fagenbehandeling gezien bij dalende concentraties fagen en bij een toename van het interval tussen inoculatie met

het pathogeen en de toediening van fagen. Dit toont aan dat er niet alleen vertrouwd kan worden op het zelfregulerende vermogen van bacteriofagen en dat een minimale concentratie wel degelijk vereist is. Studies naar de farmacokinetiek en -dynamiek bij mensen zullen moeten volgen.

Combinatietherapie van antibiotica en bacteriofagen

Antibiotische therapie geldt vooralsnog als een van de belangrijkste pijlers in de behandeling van infectieziekten. Bacteriofagentherapie wordt dan ook niet altijd als vervanging van antibiotische behandeling gezien, maar de twee middelen worden wel regelmatig gebruikt in combinatie. Er zijn daarbij aanwijzingen dat bacteriofagen en antibiotica elkaars werking kunnen versterken. Synergie wordt zowel *in vitro* als *in vivo* bij diermodellen beschreven, voor onder andere ciprofloxacine en anti-*Pseudomonas*-fagen in een endocarditis-rattenmodel,[29] linezolid en anti-methicilline-resistente *S. aureus*(MRSA)-fagen in een osteomyelitis-muizenmodel,[30] en voor meropenem, ciprofloxacine en tetracycline gecombineerd met anti-*Burkholderia*-fagen in *Burkholderia cenocepacia* geïnfecteerde *Galleria mellonella*-larven.[31] Daarnaast wordt er synergie beschreven voor ciprofloxacine en anti-*Pseudomonas*-fagen bij het tegengaan van biofilmformatie *in vitro*,[32] wat interessante mogelijkheden kan bieden voor de behandeling van prothese-infecties. Een dierstudie naar prothese-infecties bij ratten liet synergie zien tussen vancomycine en bacteriofagen bij het reduceren van het aantal MRSA-kolonies uit een geïnfecteerd tibia-implantaat, waarbij de combinatietherapie ook zorgde voor het voorkomen van biofilmformatie.[33] In deze studie werd voor imipenem/cilastine en amikacine gecombineerd met anti-*Pseudomonas*-fagen ook synergie aangetoond in de reductie van het aantal gekweekte *P. aeruginosa*-kolonies, maar werd geen significant verschil gevonden in de dikte van de biofilm bij deze verwekker. In de literatuur is slechts één humane casus beschreven van combinatietherapie van bacteriofagen en antibiotica in de behandeling van een prothese-infectie.[34] Dit betrof een 80-jarige obese vrouw met een chronische infectie van haar kunstheup, ondanks langdurige antibiotica en meerdere operatieve ingrepen. Tijdens een DAIR-ingreep (debridement, antibiotica,

irrigatie, retentie) werden bij deze patiënte bacteriofagen achtergelaten. De bacteriofagen waren gericht tegen een eerder gekweekte *Pseudomonas*- en *S. aureus*-stam. Peroperatief bleek van deze twee verwekkers alleen de *S. aureus* opnieuw gekweekt te kunnen worden, naast een *Staphylococcus lugdunensis* en *Enterococcus faecalis*. Na de peroperatief gegeven fagen werd de patiënt nog zes maanden behandeld met verschillende antibiotica en maakte ze tussendoor nog een heupinfectie door met *Citrobacter koseri*. Het is de vraag wat dus de gunstige uitkomst na 18 maanden (geen tekenen van infectie) zegt over het effect van de combinatietherapie met fagen.

Bacteriofagentherapie in de Nederlandse praktijk

In de Nederlandse praktijk is er behoefte aan bacteriofagentherapie voor patiënten met chronische, vaak multiresistente micro-organismen waarbij er geen antibiotische opties meer zijn. Men loopt echter al snel tegen de beperkingen aan van de huidige regelgeving en de praktische uitvoerbaarheid hiervan. De huidige farmaceutische regelgeving richt zich op de industriële productie van medicijnen die gebruikt kunnen worden bij grote groepen patiënten met een specifieke aandoening. Het gaat om middelen waarvan de werking voor specifieke indicaties bekend is. Deze regelgeving kan toegepast worden bij de ontwikkeling van fagencocktails met een brede werking, maar is lastig toepasbaar op patiëntgerichte fagentherapie, waarbij er per indicatie een specifieke faag gevonden moet worden die voor een individuele patiënt moet worden bereid. Juist in deze laatste toepassing liggen de beloftes van fagentherapie. In theorie zou ook geïndividualiseerde fagentherapie binnen de huidige regelgeving mogelijk zijn op basis van de magistrale bereiding van bacteriofagen, maar dit is praktisch nog niet uitvoerbaar. De indicatiestelling voor magistrale bereiding en toediening van bacteriofagen dient per patiënt te worden bepaald op basis van de medische noodzaak en afweging van de risico's. Dit is een beslissing die in een multidisciplinair team gemaakt dient te worden. Vervolgens dienen er bacteriofagen gevonden te worden met lytische activiteit tegen de bacteriële verwekker. Deze dienen geïsoleerd, geproduceerd en opgezuiverd te worden voor toediening aan de patiënt. Dit vereist een samenwerking tussen

behandelaar, microbiologisch- en fagenlaboratorium en apotheek, waarbij er oog is voor kwaliteit en wordt voldaan aan de bestaande regelgeving. Er wordt hard aan gewerkt om deze infrastructuur op te zetten. Zodra dit geregeld is kan bacteriofagentherapie ook binnen het Nederlandse zorgstelsel aangeboden worden.

Discussie

Er is vooralsnog weinig wetenschappelijk bewijs in de literatuur dat de fenomenale persoonlijke ervaringen van patiënten in het tv-programma 'Dokters van morgen' kan ondersteunen. De literatuur die wel beschikbaar is, bestaande uit in-vitro data, dierstudies, case reports, case series en enkele humane studies, laten een mogelijk effect zien van bepaalde toepassingen van fagenbehandeling, waaronder de parenterale toediening van bacteriofagen. Theoretisch valt er wellicht ook het meest te verwachten van parenterale bacteriofagentherapie, onder andere door de directe beschikbaarheid van hoge concentraties fagen in het bloed en de overwegend monomicrobiële infecties (in het geval van een bacteriëmie). Bij polymicrobiële infecties, zoals wondinfecties en diabetische voet, zal de alom geprezen specifieke werking van fagen mogelijk juist een beperkende factor zijn. De studies naar topicale fagenbehandeling bij wondinfecties lieten dan ook een minder rooskleurig beeld zien.[10,12,13] Bij inhalatietherapie met fagen, met name bij CF, zal het effect ook mogelijk afhangen van de polymicrobiële flora, zelfs binnen dezelfde species. Zowel voor topicale als inhalatietherapie kan een fagencocktail gericht tegen meerdere verwekkers of stammen bij deze indicaties mogelijk uitkomst bieden.

Onzekerheden bij fagenbehandeling betreffen vooral de farmacokinetiek en -dynamiek, naast de effectiviteit. Zo spreekt men enerzijds over het zelfregulerende vermogen van fagen (vermenigvuldiging vindt plaats in aanwezigheid van de gastheer), maar worden er anderzijds dosisafhankelijke effecten beschreven met een minimale vereiste concentratie voor een effectieve behandeling.[27,28] De route die een faag in het lichaam aflegt is ook nog grotendeels onbekend, hoewel fagen al zijn aangetoond in de bloedbaan en verschillende organen na orale inname.[6-8] Daarnaast is nog onvoldoende bekend over de stabiliteit van bacteriofagen, met name in oplossing, en over het effect van verschillende

toedieningswijzen, zoals inhalatie, op de conditie van bacteriofagen.[35,36] Bacteriofagen hebben ook een effect op het aangeboren en het verkregen immuunsysteem. Aan de ene kant worden fagen herkend door het immuunsysteem, wat zorgt voor een verhoogde klaring en inactivatie van toegediende bacteriofagen. Aan de andere kant kunnen bacteriofagen een effect hebben op de bacterie waardoor er verhoogde opsonisatie ontstaat en de bacterie beter herkend wordt door het immuunsysteem. Bacteriën kunnen op hun beurt weer reageren op faaginfectie door aanpassingen als fasevariatie, waardoor de eiwitexpressie op het oppervlak van de bacterie verandert en daarmee ook de herkenning door het immuunsysteem. Fasevariatie kan ook leiden tot een verandering in virulentie van de bacterie naar een meer of minder virulent fenotype.[37,38] Ook kunnen fagen een immunomodulerend effect hebben, bijvoorbeeld door activatie van Toll-likereceptoren. Deze interactie met het immuunsysteem zou zeer relevant kunnen zijn voor effectieve bacteriofagentherapie.[39]

Een vraag die gesteld kan worden na bovenstaande opsomming is of het zinvol is om tijd en energie te steken in onderzoek naar bacteriofagenbehandeling. Bacteriofagenbehandeling is immers ooit in de vergetelheid geraakt door de opkomst van antibiotica, dus de beperkte middelen kunnen wellicht beter gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Er is echter een aantal voordelen te bedenken bij fagentherapie ten opzichte van antibiotische behandeling. Een groot voordeel is het oneindige aantal mogelijke fagen, waardoor er bij het optreden van resistentie direct een nieuwe geschikte faag gezocht kan worden. Hiervoor is dan wel een zeer uitgebreide fagenbank nodig en het kan nog steeds enkele dagen duren voordat een nieuwe faag is geselecteerd en opgekweekt. Daarnaast dient de regelgeving rondom 'good manufacturing practice' (GMP) enigszins aangepast te worden voor bacteriofagen, zodat niet elke afzonderlijke faag het hele registratieproces opnieuw dient te doorlopen. Andere enorme voordelen zijn dat er eigenlijk geen bijwerkingen, interacties of allergieën worden beschreven voor fagenbehandeling. Het ontbreken van bijwerkingen kan onder andere te maken hebben met de selectieve werking van fagen tegen een enkele gastheer, tegenover de brede antibacteriële werking van antibiotica (dit geldt zelfs voor

smalspectrumantibiotica). Omdat fagen slechts één pathogeen infecteren zal het intestinale microbiom minder aangetast worden dan bij antibiotica, en liggen bekende aan antibiotica gerelateerde problemen zoals *Clostridium difficile*-infecties minder op de loer. De effecten van bacteriofagentherapie op het microbiom zijn echter nog onvoldoende uitgezocht. Voor het starten van empirische therapie bij een nog onbekende verwekker kan de selectieve werking van fagen echter ook een nadeel zijn. Ook hier zou een bacteriofagencocktail een oplossing kunnen bieden. Daarnaast kan combinatietherapie (bacteriofagen en antibiotica) overwogen worden met mogelijk zelfs synergistische werking. Een ander toekomstperspectief kan zijn dat een nieuwe generatie van genetisch aangepaste fagen met een verbrede host-range ontwikkeld wordt. Dit kunnen fagen zijn die specifieke receptoren van bacteriën herkennen zoals secretiemechanismen en effluxpompen, of fagen die het immuunsysteem activeren op de plaats van infectie.[40] Hiervoor zullen we echter eerst de werking van bacteriofagen en de interactie met hun gastheer en het immuunsysteem beter moeten begrijpen.

Vanwege de grote potentiële voordelen en de huidige aandacht voor fagenbehandeling zal de toekomst zeker meer (gerandomiseerde en geblindeerde) studies gaan brengen die hopelijk veel van de vragen rondom fagentherapie kunnen beantwoorden. Naast studies naar de profylactische en therapeutische werking van fagen, is er wellicht ook het een en ander te verwachten op het gebied van infectiepreventie en decontaminatie. Het zal nog moeten blijken of ondertussen de Europese regelgeving ook zo aangepast kan worden dat bij aantonen van effectiviteit ook daadwerkelijk gepersonaliseerde fagen ingezet kunnen worden.

Referenties

1. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JGJ. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(3):649-59.
2. Marcuk LM, Nikiforov VN, Scerbak JF, et al. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera. *Bull World Health Organ.* 1971;45(1):77-83.
3. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine.* 2016;4:124-37.
4. Wiggins BA, Alexander M. Minimum bacterial density for bacteriophage replication: implications for significance of bacteriophages in natural ecosystems. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49(1):19-23.

5. Reyes A, Haynes M, Hanson N, et al. Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 2010;466(7304):334-338.
6. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35:569-83.
7. Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35:563-8.
8. Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM. The efficacy of Klebsiella pneumoniae bacteriophage in the therapy of experimental Klebsiella infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1991;5-8.
9. Barr JJ. A bacteriophages journey through the human body. *Immunol Rev*. 2017;279:106-22.
10. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind. *Lancet Infect Dis*. 2018;3099(18):1-11.
11. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. *J Wound Care*. 2016;25(Sup7):S27-S33.
12. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care*. 2009;18(6):237-38;240-3.
13. Wright A, Hawkins CH, Ånggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:349-57.
14. Abedon ST. Phage therapy of pulmonary infections. *Bacteriophage*. 2015;5(1):e1020260.
15. Hector A, Kirn T, Ralhan A, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15:340-9.
16. Sausseureau E, Vachier I, Chiron R, et al. Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O983-90.
17. Waters EM, Neill DR, Kaman B, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2017;72(7):666-7.
18. d'Herelle F. Bacteriophage and recovery from infectious diseases. *Can Med Assoc J*. 1931;24(5):619-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20318284> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC382443>.
19. Meladze G, Mebuke M, Chkhetia Ns, Kiknadze Ni, Koguashvili G. Efficacy of staphylococcal bacteriophages in the treatment of purulent lung and pleural diseases. *Grud Khirurgiia*. 1982;1:53-6.
20. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garland RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-3.
21. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in a patient with acute kidney injury—a case report. *Crit Care*. 2017;21(1):2016-8.
22. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):1-14.
23. Chan BK, Turner PE, Kim S, Mojibian HR, Eleftheriades JA, Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Heal*. 2018:60-6.
24. Fabijan AP, Lin RC, Ho J, Maddocks S, Iredell JR. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy in Severe *Staphylococcus Aureus* Infection. 2019.
25. Speck P, Smithyman A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiol Lett*. 2015;363(3):1-5.
26. Barrow P, Lovell M, Berchieri A. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5(3):294-8.
27. Biswas B, Adhya S, Washart P, et al. Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun*. 2002;70(1):204-10.
28. Capparelli R, Parlato M, Borriello G, Salvatore P, Iannelli D. Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2765-73.
29. Oechslin F, Piccardi P, Mancini S, et al. Synergistic interaction between phage therapy and antibiotics clears *Pseudomonas aeruginosa* infection in endocarditis and reduces virulence. *J Infect Dis*. 2017;215(5):703-12.
30. Chhibber S, Kaur T, Kaur S. Co-Therapy Using Lytic Bacteriophage and Linezolid: Effective Treatment in Eliminating Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Diabetic Foot Infections. *PLoS One*. 2013;8(2):e56022. 2
31. Kamal F, Dennis JJ. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(3):1132-8.
32. Issa R, Chanishvili N, Caplin J, et al. Antibiofilm potential of purified environmental bacteriophage preparations against early stage *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Appl Microbiol*. 2019;126(6):1657-67.
33. Yilmaz C, Colak M, Coskun Yilmaz B, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections: an Experimental Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(2):117-25.
34. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, et al. Salvage debridement, antibiotics and implant retention (“DAIR”) with local injection of a selected cocktail of bacteriophages: Is it an option for an elderly patient with relapsing *Staphylococcus aureus* prosthetic-joint infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):1-4.
35. Vandenheuvel D, Lavigne R. Bacteriophage Therapy: Advances in Formulation Strategies and Human Clinical Trials. *Annu Rev Virol*. 2015;2:599-618.
36. Astudillo A, Leung SSY, Kutter E, Morales S, Chan HK. Nebulization effects on structural stability of bacteriophage PEV 44. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;125(December 2017):124-30.
37. Hosseinidoust Z, van de Ven TGM, Tufenkji N. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence as a result of phage predation. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(19):6110-6.
38. León M, Bastías R. Virulence reduction in bacteriophage resistant bacteria. *Front Microbiol*. 2015;6:343.
39. Carroll-Portillo A, Lin HC. Bacteriophage and the innate immune system: Access and signaling. *Microorganisms*. 2019;7(12):e625.
40. Barbu EM, Cady KC, Hubby B. Phage therapy in the era of synthetic biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(10):1-16.

Juridische aspecten van fecestransplantatie in Nederland

Ed Kuijper, Liz Terveer, Paul le Brun, Josbert Keller, Hein Verspaget

Samenvatting

Na een gepubliceerde Nederlandse studie over de behandeling van patiënten met recidiverende *Clostridioides difficile*-infecties via een 'Feces Microbiota Transplantatie' (FMT) is in het LUMC, met behulp van een landelijke werkgroep, de Nationale Donor Feces Bank (NDFB) opgericht om deze behandeling landelijk aan te bieden. Sinds 2016 zijn er via de NDFB meer dan 175 patiënten behandeld in ongeveer 40 Nederlandse ziekenhuizen, met een succespercentage hoger dan 85 procent. Omdat de internationale en Europese wetgeving over FMT onduidelijk is en de Europese Commissie stelt dat de lidstaten zelf de regulering moeten verzorgen, heeft de NDFB in nauw overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) een veldnorm opgesteld. Dit document, "Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands", is door de medisch-wetenschappelijke vereniging van de medische microbiologie (NVMM) goedgekeurd als een leidraad. FMT wordt hierin niet beschouwd als een geneesmiddel maar als een weefseltransplantatie.

Abstract

After a published Dutch study on the treatment of patients with recurrent *Clostridioides difficile* infections with 'Fecal Microbiota Transplantation' (FMT), the Netherlands Donor Feces Bank (NDFB) was established in the LUMC, with the support of a national working group. Since 2016, more than 175 patients have been treated via the NDFB in approximately 40 Dutch hospitals with a success rate of more than 85 per cent. Because international and European legislation on FMT is unclear and the European Commission implemented that the Member States must provide for the regulation themselves, the NDFB has developed a field standard in close consultation with the Healthcare and Youth Inspectorate (IGJ). This

document, "Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands", has been approved by the scientific organisation of medical microbiology (NVMM). In this standard FMT is not implemented as a drug but as a tissue transplant.

Feces Microbiota Transplantatie als behandeling

Op basis van succesvolle gerandomiseerde klinische studies met Feces Microbiota Transplantatie (FMT) voor behandeling van patiënten met recidiverende *Clostridioides difficile*-infecties (rCDI), is deze therapie in diverse richtlijnen opgenomen als de eerstekeuzetherapie voor patiënten met rCDI die niet reageren op standaardtherapie met vancomycine of fidaxomicine.[1-3] Na een voorbehandeling met vancomycine ondergaat de patiënt een darmlavage en krijgt hij via een nasoduodenale sonde een fecesuspensie toegediend, bereid uit verse ontlasting en bewaard bij -80 °C, van een gescreende gezonde donor. Het succespercentage is hoger dan 85 procent.[4,5]

De NDFB

Naar aanleiding van de gepubliceerde studies over de behandeling van patiënten met rCDI door FMT heeft ZonMW een implementatiesubsidie toegekend om een nationale donorfecesbank op te richten. Er is gekozen om dit in het LUMC te doen, waar op de afdeling Medische

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Medische Microbiologie, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog, NDFB; drs. E.M. Terveer, arts-microbioloog, NDFB; afdeling klinische Farmacie en Toxicologie, dr. P.P.H. le Brun, apotheker; afdeling Gastro-enterologie, dr. J.J. Keller, gastro-enteroloog, NDFB; afdeling Biobanking, prof. dr. ir. H.W. Verspaget, celbioloog, NDFB.
Correspondentieadres: e.j.kuijper@lumc.nl

Microbiologie tevens het Nationaal Referentielaboratorium voor *C. difficile* en het Centrum voor Microbiota Analyse en Therapie (CMAT) gevestigd zijn. In 2015 en 2016 is er een infrastructuur opgebouwd, in nauw overleg met de afdelingen Biobanking en de apotheek, voor het screenen van donoren, de verwerking van de verse donorontlasting tot fecessuspensies en de opslag in de Biobank.[5] In de oprichtingsperiode heeft het LUMC de juridische verantwoordelijkheid genomen, op voorwaarde dat ondersteuning wordt gegeven voor een lokale en juiste toepassing van FMT. Hiervoor werd een protocol van consultatie opgesteld door de landelijke werkgroep van de NDFB. Tevens werd met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) overlegd om toestemming te verkrijgen voor de werkwijze van de NDFB als fecesbank. De IGJ heeft dit besproken in de Adviesgroep Statusbepaling, waarin experts van de IGJ, de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en het RIVM overleggen over de wettelijke status van medische producten waarvan die status niet op voorhand duidelijk is. De commissie besloot dat FMT niet voldoet aan de definitie van een geneesmiddel zoals verwoord in Artikel 1 van de geneesmiddelenwet, omdat het precieze werkingsmechanisme niet bekend is. De inspectie hecht echter veel belang aan een zorgvuldige en veilige toepassing van donorfeces in de betreffende therapieën en het product dient ook te voldoen aan de eisen van kwaliteit en veiligheid, zoals die gesteld worden aan transplantatieproducten of geneesmiddelen. De inspectie adviseerde dat het zorgveld waarbinnen de therapie met donorfecessuspensies wordt toegepast, zelf normen opstelt die de kwaliteit en veilige toepassing van deze therapie in Nederland waarborgen. Samen met andere centra waar FMT wordt toegepast voor wetenschappelijk onderzoek, heeft de werkgroep van de NDFB vervolgens een leidraad opgesteld waarin procedures, voorschriften en eisen voor de kwaliteit en de bereiding van het donorfecesproduct beschreven zijn en waarin richting gegeven wordt aan een gestandaardiseerde en veilige toepassing van de therapie. De aanbevelingen in deze veldnorm ("Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands") zijn ook gespiegeld aan een recent internationaal consensusrapport waaraan de NDFB heeft

meegewerkt.[6] Deze veldnorm is via info@ndfb.nl verkrijgbaar en is in mei 2020 door de medisch-wetenschappelijke vereniging van de medische microbiologie goedgekeurd. Daarnaast heeft de NDFB het initiatief genomen om een standaard op te stellen voor donorfecesbanken in Europa.

Hoe is de regulering van FMT in andere landen?

Het is belangrijk dat het proces van stool banking (procedureomschrijving van donorscreening, bereidingswijze, opslag en transport van het eindproduct) duidelijk gereguleerd wordt. Op dit moment zijn er grote verschillen tussen de diverse landen wat betreft de classificatie van het product, de wijze van regulering, de rol van de autoriteiten en de vergoeding voor FMT. In de Verenigde Staten is de regulering sterk beïnvloed door commerciële belangen. Sinds juli 2016 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) FMT gereguleerd als een nieuw onderzoeksgeneesmiddel.[7] De FDA heeft tevens toegestaan dat FMT zonder IND (Investigational New Drug)-aanvraag toegediend kan worden aan patiënten met rCDI die niet reageren op de standaardtherapie. Voor indicaties anders dan rCDI moet wel een zogenaamde IND-aanvraag ingediend worden. Dit belemmert klinische en wetenschappelijke toepassingen van FMT. In Europa heeft de Europese Commissie het standpunt ingenomen dat ontlasting een weefsel is. De procedure van FMT komt het beste overeen met het EU Tissue and Cell Directive (2004/23/EC) maar de uitvoering moet op nationaal niveau worden gereguleerd.[8] Lidstaten mogen zelf besluiten om specifieke regelgevingskaders te creëren of om bestaande regelgevingskaders toe te passen, zoals de nationale wetgeving voor weefsel- en celtransplantatie. Hoewel dit moeilijk voorstelbaar is, wordt FMT op dit moment in een aantal landen (onder meer Frankrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk) in Europa als een geneesmiddel beschouwd. In Italië is FMT expliciet als transplantatieproduct gekenmerkt. Veel landen hebben echter nog geen standpunt ingenomen.

Wat is de controverse?

De controverse over de regelgeving draait om de vraag of ontlasting van niet-menselijke oorsprong is (een geneesmiddel) of van menselijke oorsprong kan worden beschouwd (Substance of Human Origin, SoHO) en daarom als een weefsel wordt gezien. Het European Union Tissue and Cells Directives committee (EUTCD-comité) erkent dat ontlasting voldoet aan de criteria om een weefsel te zijn, maar omdat de werkzame stoffen in ontlasting, dat wil zeggen micro-organismen en hun producten, van niet-menselijke oorsprong zijn, voldoet de ontlasting niet aan de criteria van de EUTCD. Hier valt wel wat op aan merken omdat de menselijke microbiota is geëvolueerd, zeer specifiek is voor het individu en kan worden gezien als een integraal onderdeel van het menselijk lichaam. Naast micro-organismen zijn er in de ontlasting eukaryotische gastheercellen, immunoglobulinen en metaboliëten aanwezig. Het is onbekend of en hoe deze 'menselijke' bestanddelen bijdragen aan de klinische effecten van FMT, maar ze worden ook overgedragen tijdens een FMT.[9] Als FMT-suspensies (of in de toekomst capsules) als medicijn worden geregistreerd, zal dit moeten voldaan aan de strikte eisen van de geneesmiddelenwetgeving en dient het product een reproduceerbaar en consistent product te zijn. Hieraan kunnen donorfeces microbiotasuspensies natuurlijk niet voldoen. De veiligheid van FMT is sterk afhankelijk van de selectie en screening van de donor. Er is ook geen standaardisatie van het product zoals die er bijvoorbeeld wel is voor van plasma afgeleide producten. Geneesmiddelen moeten worden bereid onder Good Manufacturing Practice (systeem dat ervoor zorgt dat het geneesmiddel consistent wordt geproduceerd met eenzelfde kwaliteit) en vereisen een registratie waarvoor klinisch onderzoek nodig is die het effect aantonen. Een aanpassing van de wetgeving die het classificeren van FMT-producten als weefsel mogelijk maakt, zou resulteren in een regulering die wel een variabel product toelaat, wat past bij het donatie- en productieproces. FMT zou dan ook moeten vallen onder de biovigilantie.

FMT als weefseltransplantatie

Er is in principe Europese consensus dat FMT het best kan worden gereguleerd als weefseltransplantatie.[5,6,9,10] Een standaardisatie van verwerking van feces tot een goed gedefinieerde stof maakt het eindproduct ideaal voor de geneesmiddelenwetgeving. Regelgeving door bevoegde autoriteiten moet vooral zorgen voor een hoge mate van veiligheid. Tegelijkertijd is flexibiliteit vereist om de toegang van de patiënt tot effectieve behandelingen, voortdurende innovatie en het onderzoek van nieuwe ideeën te waarborgen. In de huidige fase, waarin we veronderstellen dat de combinatie van verschillende componenten zorgt voor het hoge succespercentage van de behandeling tegen rCDI, is er een dringende behoefte om de procedure onder de weefsel- en cellenwetgeving te reguleren. Mochten er effectieve behandelingen beschikbaar zijn of komen op basis van goed gedefinieerde en gecontroleerde preparaten van bacteriën, bacteriofagen, bacteriële metaboliëten of andere componenten van (donor)feces, dan moeten dergelijke behandelingen worden gereguleerd volgens de geneesmiddelenwetgeving.

Toekomst en de rol van organisaties met en zonder winstoogmerk

In november 2019 is er een belangrijke hoorzitting geweest van de FDA over de regulering van FMT. Ondertussen hebben industrieën zich verenigd in het Europese Pharmabiotic Research Institute en het Amerikaanse Microbiome Therapeutic Innovation Group (MTIG) met als doelen: verbeterde markttoegang voor hun commerciële producten, vereenvoudigde wettelijke regulering en het bevorderen en stimuleren van investeringen en ontwikkelingen. Er zijn inmiddels al een aantal commerciële initiatieven zoals MaaT PHARMA in Lyon, Frankrijk (<https://www.maatpharma.com/>), EnteroBiotix (<https://enterobiotix.com/>) in Aberdeen, UK; Tymount clinic in de Bahama's, Slowakije, Engeland en Canada (<https://taymount.com/>) die met GMP-faciliteiten proberen te voldoen aan de richtlijnen voor FMT als een geneesmiddel.

Recent is er weer een commercieel initiatief bijgekomen om het IMM-ETG op te richten (A New European Initiative for Intestinal Microbiome Medicinal Products) met een aantal commerciële bedrijven zoals Caelus Health, EnteroBiotix, Ferring Pharmaceuticals, en MaaT Pharma die op

Europees niveau aanbevelingen opstellen, helaas zonder samenwerking met academische organisaties zonder winstootmerk

Conclusies en perspectief van de NDFB

De NDFB is inmiddels gegroeid tot een organisatie waarin FMT-specialisten een team aansturen van analisten, een FMT-coördinator en diverse medisch-specialisten die adviseren over de behandeling van patiënten met rCDI. De NDFB geeft niet alleen FMT uit voor de routinebehandeling van patiënten met rCDI, maar faciliteert ook wetenschappelijk onderzoek, zoals FMT voor de behandeling van patiënten met chronische darmontstekingen, niet-alcoholische leververvetting, ziekte van Parkinson, multiple sclerose en voor de eradicaie van antibioticumresistente darmbacteriën. De NDFB beschikt nu over een locatie waar fecussuspensies voor zover mogelijk volgens GMP-voorwaarden kunnen worden geproduceerd, en onderhoudt nauwe contacten met andere Europese fecesbanken om te anticiperen op nieuwe ontwikkelingen. De recente pandemie van COVID-19 heeft deze samenwerking doen intensiveren door gezamenlijk donorscreeningsprotocollen te herzien en de procedure voor de FMT's aan te passen aan de nieuwe situatie. [11] Er is eenduidige regelgeving nodig over de classificatie voor FMT in Europa. Voorlopig staat het ontbreken hiervan een verdere ontwikkeling en toepassing van FMT in Nederland echter niet in de weg. Uiteindelijk zal FMT wellicht worden vervangen door meer gestandaardiseerde alternatieven (consortia van bacteriën) en dan zal een dergelijke microbiotatherapie gewoon onder de geneesmiddelen wet gaan vallen.

Referenties

1. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
2. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annu Rev Med*. 2019;70:335-51.
3. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (suppl 2):1-26.
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* Infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-48.
5. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:924-30.
6. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019 Sep 28. pii: gutjnl-2019-319548.
7. US Food and Drug Administration. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies; draft guidance for industry. 2016 [cited 2019 March 24]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/03/01/2016-04372/enforcement-policy-regarding-investigational-new-drugrequirements-for-use-of-fecal-microbiota-for>.
8. European Union. Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells (SWD(2019) 10-10-2019). Downloadable from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/swd_2019_376_en.pdf
9. Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD, et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242.
10. Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, et al. Improving regulation of microbiota transplants. *Science*. 2017;358:1390-1.
11. Ianiro G, Mullish B, Kelly C, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69:1555-63.

Necrotiserende pneumonie na een tonsillitis met een huiduitslag

Rebecca van Grootveld, Emiel Marges, Annemarie Slats, Ed Kuijper, Linda Wammes

Samenvatting

Na een antibiotische behandeling voor een tonsillitis met feneticilline ontwikkelde een 20-jarige vrouw een gegeneraliseerde jeukende huiduitslag en een necrotiserende pneumonie. Kweken van sputum en bronchoalveolaire lavage toonden groei van *Arcanobacterium haemolyticum*, gevoelig voor penicilline en clindamycine. Zij werd behandeld met amoxicilline en herstelde volledig. *A. haemolyticum* is een grampositieve staaf die gedetecteerd kan worden in aerobe en anaerobe kweekomstandigheden. Deze verwekker is geassocieerd met faryngotonsillitis bij adolescenten en kan gepaard gaan met een huiduitslag. In zeldzame gevallen zijn ook invasieve infecties, zoals een necrotiserende pneumonie, beschreven.

Abstract

After treatment with pheneticillin for a tonsillitis, a 20 year old woman developed a generalised itchy skin rash and necrotising pneumonia. Cultures of sputum and bronchoalveolar lavage revealed growth of *Arcanobacterium haemolyticum* susceptible to penicillin and clindamycin. The patient was treated with amoxicillin and recovered

Figuur 1. Urticariële huiduitslag van de patiënt



completely. *A. haemolyticum* is a gram-positive rod that can grow aerobically and anaerobically. *A. haemolyticum* is a well-recognized cause of pharyngotonsillitis in adolescents that may present with a rash. Invasive infections, such as necrotising pneumonia, have also been described.

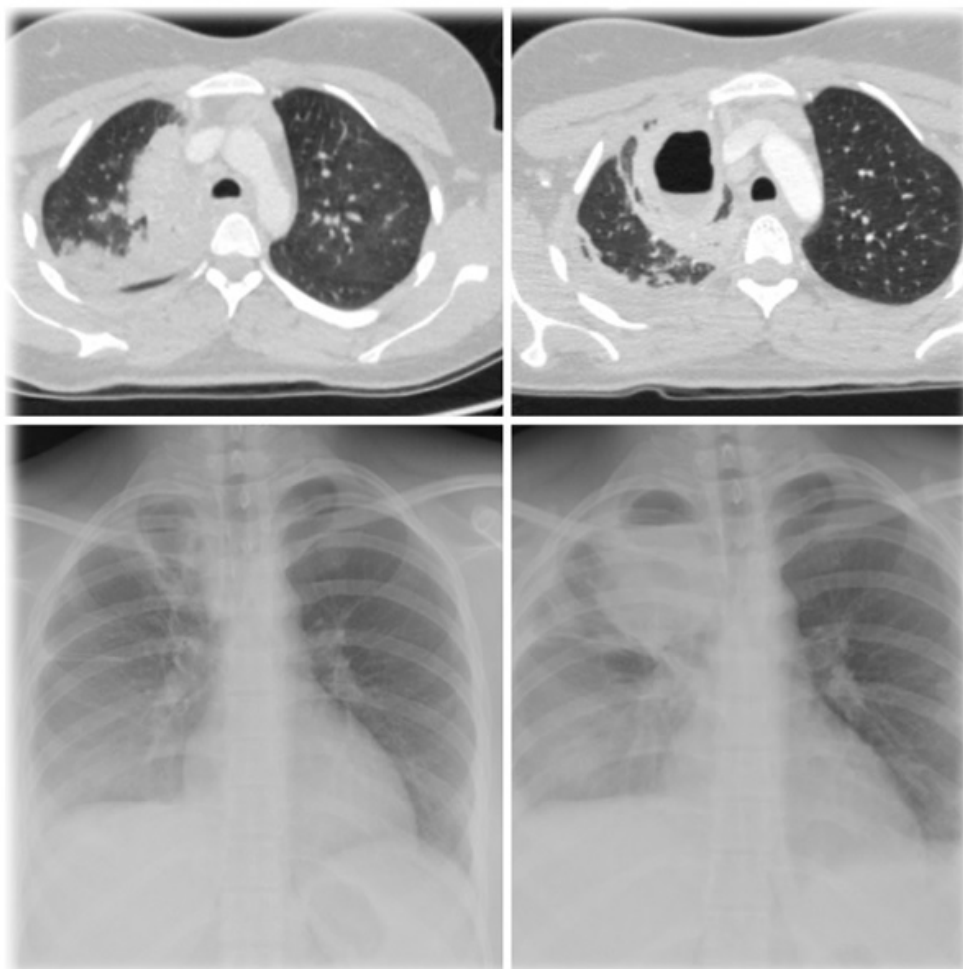
Casus

Een 20-jarige vrouw werd door de KNO-arts gezien in verband met een tonsillitis. Zij gebruikte sinds twee dagen feneticilline via de huisarts en werd nu doorverwezen vanwege persisterende koorts en pijnklachten. Haar medische voorgeschiedenis toonde enkele tonsillitiden door groep A-streptokokken, met eenmalig een peritonsillair abces als complicatie. Bij lichamelijk onderzoek waren beide tonsillen vergroot en waren pijnlijke vergrote lymfeklieren palpabel in de hals. Er waren op dat moment geen aanwijzingen voor een abces. De ontstekingsparameters waren verhoogd (leukocyten $15 \times 10^9/l$ en CRP 175 mg/l) en 15 tot 20 procent van de lymfocyten werd als 'reactief' gedeut. De feneticilline werd ambulantly gecontinueerd. Bij herbeoordeling de volgende dag had zich een gegeneraliseerd urticariëel huidbeeld over het hele lichaam ontwikkeld (figuur 1). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een Pfeiffertonsillitis, vanwege de klachten in combinatie met huiduitslag, mogelijk uitgelokt door een penicillinederivaat. De feneticilline werd

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Medische Microbiologie, drs. R. van Grootveld*, arts-microbioloog in opleiding, dr. L.J. Wammes, arts-microbioloog; afdeling Longgeneeskunde, drs. E.R. Marges*, longarts in opleiding, dr. A.M. Slats, longarts; afdeling Medische Microbiologie LUMC & RIVM, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog. Correspondentieadres: r.van_grootveld@lumc.nl.

*Deze auteurs hebben evenveel bijgedragen aan het manuscript.

Figuur 2. Linksboven: CT-thorax met consolidatie rechterbovenkwab en nauwe mediastinale betrokkenheid. Rechtsboven: holtevorming rechterbovenkwab en pleuravocht. Linksonder: X-thorax met restwijkingen rechterbovenveld. Rechtsonder: lucht-vloeistofspiegel rechterbovenveld.



gestaakt.

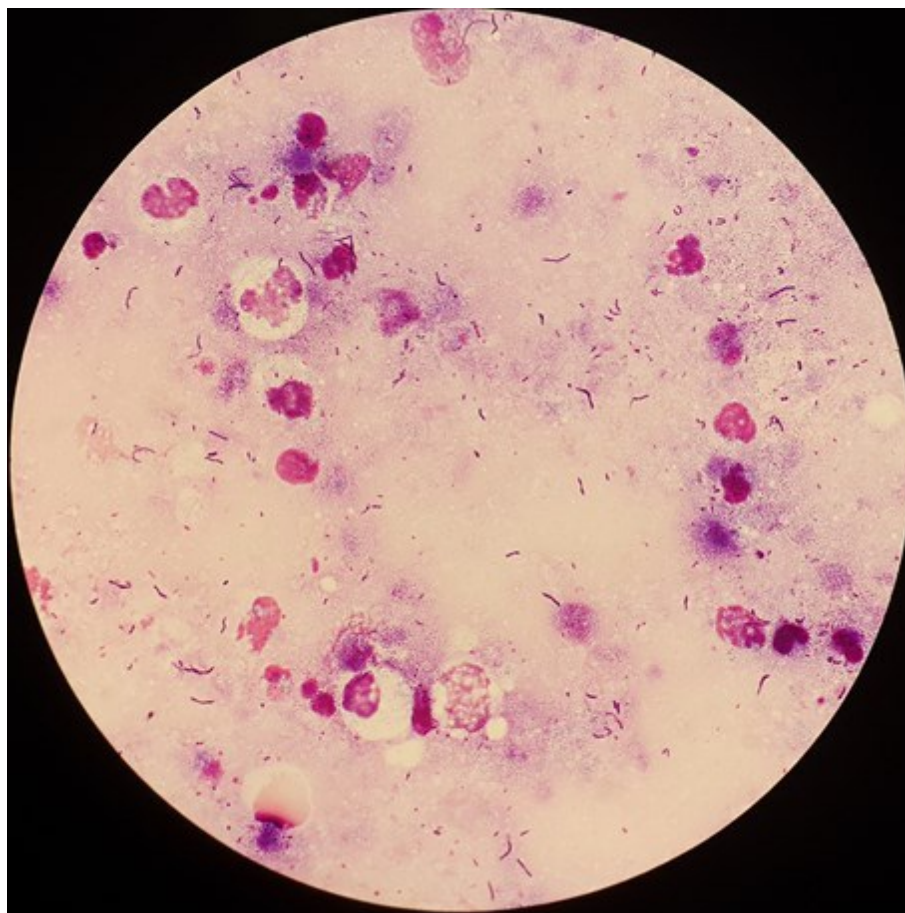
Vier dagen later werd de patiënt op de polikliniek gezien in verband met sinds enkele dagen ontstane koorts en hoestklachten met pijn bij de ademhaling. Bij onderzoek had de patiënt een temperatuur van 39,8 °C met een reguliere tachycardie van 120 slagen/min, een bloeddruk van 114/65 mmHg en een perifere saturatie van 96 procent zonder zuurstoftherapie. Het laboratoriumonderzoek liet een bezinking van 89 mm/uur, leukocytose van $20,49 \times 10^9$ cellen/l en CRP van 408 mg/l zien. Daarnaast had zij een beperkt gestoorde leverenzymen. Epstein-barrvirus(EBV)-serologie paste bij een doorgemaakte EBV-infectie.

In verband met een forse consolidatie paramediastinaal in het rechterbovenveld op de X-thorax werd een CT-scan van de thorax verricht, waarop een beeld verdacht voor een necrotiserende pneumonie van de rechterbovenkwab werd

geconstateerd (figuur 2). Een echo van de hals toonde geen aanwijzingen voor een tromboflebitis van de vena jugularis waarmee een syndroom van Lemierre werd uitgesloten. De patiënt werd opgenomen, waarbij er gezien de eerdere verdenking op een penicillineallergie, gestart werd met driemaal daags 600 mg clindamycine intraveneus.

Er werd een bronchoalveolaire lavage (BAL) verricht en de PCR op *Legionella pneumophila*, *Legionella*-species, *Mycobacterium tuberculosis*-complex, *Aspergillus*-species en *Pneumocystis jirovecii* waren negatief. Ook vertoonden de bloedkweken geen groei en was de hiv-test negatief. In de gramkleuring van het sputum werden veel leukocyten en veel grampositieve staven gezien (figuur 3). Kweken van sputum en BAL lieten groei zien van *Arcanobacterium haemolyticum*, goed gevoelig voor penicilline (MIC 0,016 mg/l) en clindamycine (MIC 0,064 mg/l). Daarnaast

Figuur 3. Grampreparaat van het sputum met veel polymorfonucleaire leukocyten en veel grampositieve staven.



werd uit de BAL een *Streptococcus anginosus* en uit het sputum een *Haemophilus parahaemolyticus* gekweekt. Er werden geen kweken voor de aanwezigheid van anaerobe bacteriën ingezet.

Gedurende de eerste dagen van de opname persisteerde de koorts en ontstond er pleuravocht, waarna er op een nieuwe CT-scan holtevorming ter plaatse van de necrotiserende pneumonie werd gezien (figuur 2). Ook in de linkeronderkwab werd een focale consolidatie geconstateerd. Het pleuravocht bleek na transthoracale punctie op parapneumonische effusie te berusten. Aangezien het exantheem secundair aan de infectie met *A. haemolyticum* werd geduid, werd clindamycine omgezet in een continue infuus met 6 gram amoxicilline per 24 uur en na verdere klinische verbetering overgezet naar orale behandeling met viermaal daags 1 g amoxicilline. Gedurende de rest van de opname normaliseerden de temperatuur en ontstekingsparameters, waarna de patiënt twee weken na opname in goede conditie met ontslag ging. Patiënt werd gedurende vier weken in totaal met amoxicilline behandeld. Bij controle werden slechts geringe restafwijkingen in de rechterbovenkwab vastgesteld

(figuur 2).

Beschouwing

Arcanobacterium haemolyticum is een grampositieve staaf die onder aerobe en anaerobe omstandigheden traag groeit.[1] Kolonies zijn na 48 uur incubatie bij 37 °C ongeveer 0.5 mm in diameter.[1] Morfologisch kunnen twee biotypen onderscheiden worden, een glad type en een ruw type.[2] Het ruwe biotype wordt vooral in respiratoire infecties gevonden en is niet of zwak bètahemolytisch. Het gladde biotype wordt vooral in wondinfecties gevonden en is sterk bètahemolytisch. [2] Doorgaans kan de hemolyse pas na 72 uur goed worden beoordeeld. Het is onbekend of koloniemorfologie geassocieerd is met bepaalde virulentiekenmerken. Op bloedplaten kan de bètahemolyse worden waargenomen bij incubatie in een CO₂-verrijkte of anaerobe atmosfeer.[1,3] De hemolyse is het best te zien als gebruik wordt gemaakt van een medium met konijnen- of humaanbloed.[3] In veel laboratoria wordt echter gebruikgemaakt van bloedplaten met schapebloed.

In het LUMC worden sputum en BAL-vloeistoffen

standaard gekweekt op een schapenbloedagarplaat, chocoladeagarplaat en een schapenbloedagarplaat met colistine en nalidixinezuur in een met 5 procent CO₂ verrijkte atmosfeer. Na 24 uur incubatie werd een polymicrobieel beeld gezien, waaronder de groei van talrijke miezige kolonies op alle media. Bij de eerste beoordeling van de kweek leek enkel keelflora of flora uit een longabces te groeien. Omdat in het grampreparaat van het sputum veel leukocyten en veel grampositieve staven werden gezien, werden de kolonies nader onderzocht. Identificatie van de kolonies met behulp van malditof toonde *A. haemolyticum*. De kenmerken de bètahemolyse op de bloedplaat werd niet waargenomen, mogelijk door het gebruikte kweekmedium of omdat het een stam van het ruwe biotype betrof.

Het is onduidelijk of *A. haemolyticum* onderdeel is van de normale (respiratoire) flora.[1] Bij een twee jaar durende studie naar de incidentie en virulentie van dit organisme bij kinderen en adolescenten werd bij de 2241 gezonde controles nooit *A. haemolyticum* gevonden in de afgenomen keeluitstrijken.[4] In deze studie werd gebruikgemaakt van een selectief medium met konijnenbloed voor detectie van *A. haemolyticum*. De identificatie werd gedaan met behulp van het grampreparaat en biochemische testen.

A. haemolyticum is een bekende maar zeldzame verwekker van faryngotonsillitis en komt vooral voor bij immuuncompetente adolescenten.[4] In de eerdergenoemde studie werd een totale incidentie van 0,38 procent gevonden in de leeftijdscategorie van 0 tot en met 20 jaar, met de hoogste incidentie (2,5 procent) in de leeftijdscategorie 15 tot en met 18 jaar.[4] Een infectie kan gepaard gaan met lymfadenopathie en exantheem. Het exantheem is veelal maculopapulair of urticarieel en kan worden gezien van 75 procent van met *A. haemolyticum*-geïnfekteerde patiënten.[5,6] Het exantheem verdwijnt vaak binnen twee tot vijf dagen en is in ongeveer de helft van de gevallen jeukend van aard.[5] De differentiaaldiagnose van tonsillitis met een generaliseerd exantheem omvat daarnaast onder andere een infectie met hemolytische (voornamelijk groep A) streptokokken, EBV (huiduitslag uitgelokt door behandeling met een penicillinederivaat) en HIV (acuut retroviraal syndroom).

Complicaties bij faryngotonsillitis door *A. haemolyticum*, vaak in combinatie met andere

pathogenen, zijn beschreven bij zowel immuuncompetente als immuungecompromitteerde patiënten in de vorm van bijvoorbeeld het syndroom van Lemierre, hersenabces, wondinfecties, osteomyelitis en sepsis.[7,8] In 2006 werd reeds een casus beschreven van een patiënt met een necrotiserende pneumonie.[9] Net als in onze casus presenteerde de patiënt zich met een faryngotonsillitis met een exantheem en werd het exantheem aanvankelijk geduid bij een allergie voor penicilline. Toen de verwekker bekend was, werd echter niet gekozen voor een penicillinederivaat, in verband met aangetoonde penicillinetolerantie van het microorganisme dat werd vastgesteld met behulp van een dubbelediskmethode.[10] In plaats daarvan werd ze behandeld met vancomycine gevolgd door een orale uitbehandeling met azitromycine. Penicillinetolerantie wordt bij vrijwel alle isolaten gevonden.[10] Falen op behandeling met een penicillinederivaat is beschreven en hierop moet men bedacht zijn, hoewel het voor het merendeel van de patiënten een adequate behandeling is.[8] Penicilline is niet effectief voor eradicatie van dragerschap uit de keel.[10,11] Over het algemeen is *A. haemolyticum* in vitro gevoelig voor penicilline, cefalosporines, macroliden, clindamycine, vancomycine, en resistent voor trimethoprim-sulfamethoxazol.[12] Resistentie voor macroliden en clindamycine is beschreven.[12] De patiënt in onze casus werd aanvankelijk behandeld met clindamycine in verband met de vermeende penicillineallergie. Na het bekend worden van de kweek werd clindamycine gestaakt en werd de patiënt behandeld met amoxicilline. Tijdens behandeling met amoxicilline knapte zij klinisch op en was er geen aanwijzing voor een penicillineallergie.

Conclusie

Arcanobacterium haemolyticum is een zeldzame maar bekende verwekker van faryngotonsillitis. Ernstige ziektebeelden, zoals een necrotiserende pneumonie in deze casus, zijn beschreven. Indien een patiënt zich presenteert met huiduitslag na een faryngotonsillitis dan dient *A. haemolyticum* in de differentiaaldiagnose te staan. Microbiologische diagnostiek naar de aanwezigheid van *A. haemolyticum* is van belang om gericht adequate therapie te starten.

Referenties

1. Versalovic J, Carroll CK, Funke G, et al. Manual of Clinical Microbiology 10th edition. Washington, DC: ASM Press; 2011.
2. Carlson P, Lounatmaa K, Kontiainen S. Biotypes of *Arcanobacterium haemolyticum*. J Clin Microbiol. 1994;32:1654-7.
3. Waagner DC. *Arcanobacterium haemolyticum*: biology of the organism and diseases in man. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:933-9.
4. Mackenzie A, Fuite LA, Chan FT, et al. Incidence and pathogenicity of *Arcanobacterium haemolyticum* during a 2-year study in Ottawa. Clin Infect Dis. 1995;21:177-81.
5. Carlson P, Seppanen M, Tarvainen K, Nousiainen T, Aaltonen T, Malinen H. Pharyngitis and exanthema caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. Acta Derm Venereol. 2001;81:143-4.
6. Gaston DA, Zurowski SM. *Arcanobacterium haemolyticum* pharyngitis and exanthem. Three case reports and literature review. Arch Dermatol. 1996;132:61-4.
7. Cortes-Penfield N, Kohli A, Weatherhead J, El Sahly H. *Arcanobacterium haemolyticum* CNS abscess and bacteremia following head trauma: a case report and literature review. Infect Dis Clin Pract (Baltim Md). 2017;25:e9-e11.
8. Skov RL, Sanden AK, Danchell VH, Robertsen K, Ejlersen T. Systemic and deep-seated infections caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:578-82.
9. Eerden MM van der, Graaff CS de, Boersma WG, Vlaspolder F. Pharyngitis with necrotising pneumonia caused by *Arcanobacterium haemolyticum*. Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1139-42.
10. Nyman M, Banck G, Thore M. Penicillin tolerance in *Arcanobacterium haemolyticum*. J Infect Dis. 1990;161:261-5.
11. Banck G, Nyman M. Tonsillitis and Rash Associated With *Corynebacterium Haemolyticum*. J Infect Dis. 1986;154:1037-40.
12. Carlson P, Korpela J, Walder M, Nyman M. Antimicrobial susceptibilities and biotypes of *Arcanobacterium haemolyticum* blood isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18:915-7.

De geschiedenis van de klinische virologie in Nederland

Een boek in twee versies

Louis Kroes

Net voor en tijdens de coronacrisis verschenen twee edities van een bijzonder boek, dat de geschiedenis van de Nederlandse klinische virologie als onderwerp heeft. Het gaat om een grondige maar zeker goed leesbare historische beschrijving, zowel in het Engels als in het Nederlands. De twee versies van het werk verschillen echter in meer dan de taal. De Engelse editie, die begin 2020 verscheen, heeft als enigszins pretentieuze titel: *Leeuwenhoek's Legatees and Beijerinck's Beneficiaries. A History of Medical Virology in The Netherlands*. Maar iedereen weet dat er begin 2020 juist iets gebeurde op het gebied van de klinische virologie, dat zonder twijfel van historische betekenis is. De uitgever van dit werk kwam daarom met het plan om deze omissie door middel van een zeer snel op te stellen Nederlandse versie op te heffen, waardoor de coronaviruspandemie ook nog aandacht kon krijgen, en er tegelijk kon worden geprofiteerd van de hier te lande enorm toegenomen belangstelling voor dit vakgebied. Zodoende ontstond de Nederlandse versie van het boek, die verscheen in juli 2020 en een originele titel kreeg, namelijk *Corona & Co. Een eeuw onderzoek naar virussen in Nederland*. De auteurs van deze werken zijn Gerard van Doornum, arts-microbioloog en emeritus hoogleraar klinische virologie, Ton van Helvoort, biochemicus en wetenschapshistoricus, en voor de Engelse versie was er versterking van Neeraja Sankaran, microbioloog en wetenschapshistorica. Om in deze bespreking verschillen tussen de twee versies aan te kunnen geven zal de Engelse editie aangeduid worden als *LLBB* en de Nederlandse als *C&C*.

Nederlandse virologie staat centraal

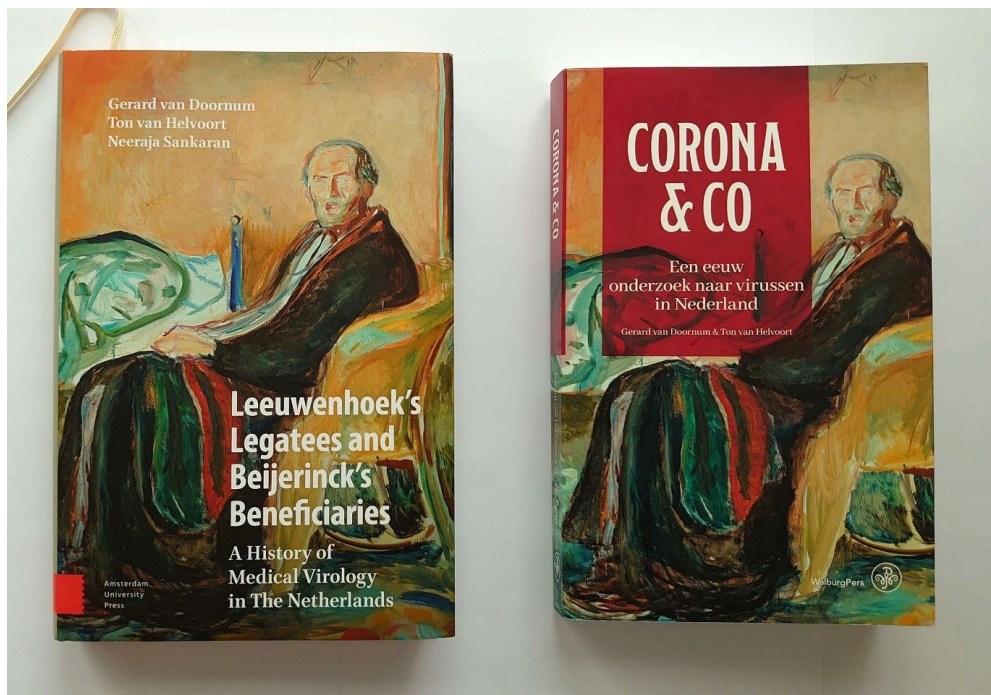
Natuurlijk is het een unieke zaak dat een degelijke historische studie wordt verricht van een

relatief klein wetenschapsgebied, in een klein land en over de overzichtelijke tijdsperiode van één eeuw, namelijk van eind 19e tot eind 20^{ste} eeuw. Veel virologen in ons land, niet alleen de klinische maar ook de fundamentele en veterinaire, zullen dat niet onterecht vinden, omdat zij weten dat dit vakgebied alhier op een opmerkelijk hoog niveau wordt beoefend. Dit komt niet voort uit gebruikelijke zelfingenomenheid maar vindt ook steun in analyses van de wetenschappelijke output en de rol in internationale organisaties, waarin de status van Nederland op dit gebied vaak vergelijkbaar blijkt met die van veel grotere landen als Duitsland en Frankrijk. De twee naamgevers van de *LLBB*-editie van het boek, waaronder Martinus Beijerinck als degenen die het principe van een virus het eerste helder beschreef, geven die historische betekenis van dit vak in dit land ook al aan. Er bestond echter nog niets aan geschiedschrijving daarover, stelden de auteurs vast en dat was de reden om dit project op te starten, om de Nederlandse virologie in historisch perspectief te beschrijven.

Achtergrond en context

Wat meteen opvalt is de doordachte en grondige opzet van beide edities. Er wordt niet volstaan met gebeurtenissen en personen op een rij te zetten, het vakgebied zelf wordt als context eerst goed beschreven. Hoe ontstond het inzicht in de aard van een virus als ziekteverwekker, aan de

Prof. dr. A.C.M. Kroes is arts-microbioloog en hoogleraar Medische Microbiologie, in het bijzonder de klinische virologie, in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, tevens aldaar afdelingshoofd Medische Microbiologie. Hij was van 1998 tot 2008 voorzitter van de Nederlandse Werkgroep Klinische Virologie. E-mailadres: kroes@lumc.nl.



hand van de ziekten die natuurlijk al lang bekend waren, influenza, poliomyelitis, mazelen en andere? De verbinding naar het idee van de scherpzinnige Beijerinck, die een “vloeibare en levende besmettelijke stof” aantoonde in zijn experimenten verliep erg traag. Tot na de Tweede Wereldoorlog waren de technische mogelijkheden om iets met dit concept te doen ook zeer beperkt en leidde de virologie als wetenschap een marginaal bestaan. Dat is ook de titel van het derde hoofdstuk (“On the fringes” en “...in de marge”), waarin toch nog opmerkelijk veel verzameld wordt aan interessant pionierswerk rond de onderwerpen, waarop de virologie zich later vol zal storten. In dit hoofdstuk wordt een eerste ronde gemaakt langs Nederlandse instituten, waarin vele opmerkelijke personen beschreven worden. Dan volgt, vanaf 1950 ongeveer, de explosie van technische mogelijkheden, met viruskweek op cellen, elektronenmicroscopie en iets later, moleculaire biologie en fluorescentiemicroscopie.

Virologie als vakgebied

Virologie wordt vrij plotseling een volwaardige discipline. Het vierde hoofdstuk legt dit keurig uit, met ook wat extra aandacht voor de wijze waarop zich dit in Nederland voltrok. Daarop aansluitend wordt veel informatie gegeven over hoe dit leidde tot professionalisering en het ontstaan van allerlei organisaties op dit gebied, met in de *LLBB*-versie wat meer aandacht voor Europese aspecten, in de *C&C*-versie een apart hoofdstuk over de Nederlandse situatie. De Werkgroep Klinische

Virologie krijgt veel aandacht, al wordt die al initieel onder de noemer van de NVMM geplaatst, hetgeen niet de gang van zaken was. Dat is pas veel later bewust gekozen: de Werkgroep is zelfs ouder dan de NVMM. Deze Werkgroep heeft in ons land een uitermate vruchtbare omgeving geboden aan het vakgebied dat zich, gesteund door de moleculaire revolutie, razendsnel ontwikkelde. Het eerste wapenfeit van het nieuwe vakgebied was echter het elimineren van de gevreesde poliomyelitis, dat ook in organisatorisch opzicht een hoofdrol speelde, tot in de jaren zeventig. Pas daarna kregen andere virusziekten als virale hepatitis, herpesvirussen, luchtwegvirussen en ten slotte hiv een steeds grotere plaats in het vak, waarvoor geleidelijk overal in het land afdelingen, instituten en leerstoelen ingericht werden.

Rondgang door het land

Dat wordt op een rij gezet in een rondgang door het land, in het uitvoerige vijfde, respectievelijk zesde hoofdstuk in de twee edities. Heel volledig wordt de ontwikkeling per universiteitsstad beschreven, met nog enkele andere instituten, vooral aan de hand van de leidende personen per plaats. Dit is wel een bijzonder hoofdstuk, dat in principe slechts loopt tot begin van deze eeuw. Zo min of meer je tijdgenoten selecteren en plaatsen in een historisch perspectief is erg lastig maar de auteurs slagen er redelijk goed in een evenwichtig beeld te schetsen. Misschien met uitzondering van Rotterdam, waarvoor de aandacht

wel iets verder gaat, met portretten van alle hoogleraren en qua termijn ook wat opgerekt. Dit is boeiend om te lezen voor iedereen die erin betrokken was maar waarschijnlijk veel minder voor anderen, voor wie dit enigszins moet overkomen als een lokaal herdenkingsboek.

Nog allerlei thema's

Dan volgen nog een paar thematische hoofdstukken. Een hoofdstuk over technieken en instrumenten in de virologie, vooral gezien vanuit Nederlandse bijdragen of pioniers in het veld. Philips en elektronenmicroscopie is een mooi voorbeeld, net als creatief werk aan ELISA's bij Organon in Oss. Een hoofdstuk is gewijd aan virale vaccins, vooral hoe die in Nederland werden geïntroduceerd en ook geproduceerd. In *LLBB* staan in de paragraaf 'Ultimate sale' meer details hoe het NVI verkocht werd in 2012, in *C&C* wordt dat echter niet meer genoemd. Een verrassend hoofdstuk gaat over Nederlandse virologie in de tropen, grotendeels over Indonesië, Suriname en de Antillen, met interessant pionierswerk, al is de indruk dat die koloniën helaas al verloren waren voordat de virologie tot volle bloei kwam. In *LLBB* wordt dan ook nog aardig wat werk in Afrika beschreven, in *C&C* nauwelijks. Ten slotte is het meest merkwaardige hoofdstuk gewijd aan het werk aan oncogene virussen en de daaraan verbonden celbiologie. Daartoe wordt weer een rondgang gemaakt langs de universiteiten en instituten in het land. Het gaat echter om tamelijk fundamenteel werk, buiten de praktijk van de klinische virologie en als zodanig is het een wat willekeurige keuze. Er is ook nog meer belangrijk fundamenteel werk te melden, bijvoorbeeld op de grensvlakken van virologie en immuniteit, dat niet wordt behandeld. Of de basale virologie van coronavirussen, waarin Nederland al lange tijd excelleert en dat slechts enkele malen kort wordt genoemd, in relatie tot de 'school van Horzinek'.

Coronavirus toegevoegd

Coronavirussen vormen dus een verschil tussen de twee edities, in de zin dat *C&C* een geheel ander voorwoord heeft gekregen, gewijd aan de coronaviruspandemie en een extra afsluitend hoofdstuk over COVID-19. Dat laatste is een verdienstelijke samenvatting van de situatie tot ongeveer juni 2020, zij het beknopt. Het meest interessant voor vakgenoten is een beschrijving in historisch perspectief van de organisatorische verbanden die zich met de pandemie bezighouden. Overigens hoeft voor de beperkte toevoegingen rond coronavirussen niemand in ons vakgebied de Nederlandse editie te kiezen, dat aspect is toch wel van een enigszins commerciële inslag.

Twee edities, welke te lezen?

Dat dit historische werk een breed lezerspubliek verdient in ons vakgebied is duidelijk. Dat de historie wordt beschreven aan de hand van een volledige en zeer vakkundige analyse van het vakgebied tilt het ver uit boven gewone gedenkschriften en gelegenheidsuitgaven die vaker verschijnen, dit is volwaardige geschiedschrijving. De keuze van de editie is echter een opmerkelijk lastige zaak. Voor de Nederlandse lezer ligt *C&C* natuurlijk voor de hand: toegankelijk, met nog wat meer lokale details, en lezen over Nederlandse historie in het Engels, met alle vertaalde begrippen, is toch een beetje een omweg soms. Als bonus zijn de illustraties in kleur en van hogere kwaliteit. De verkoopprijs van de paperback *C&C* is nog niet de helft van de fraai gebonden *LLBB*-editie. *LLBB* is echter geheel gedocumenteerd met 50 pagina's literatuurverwijzingen. Die literatuur is voor *C&C* overigens wel online te vinden, zij het zonder de verwijzingen. En wat de verkoopprijs betreft is te melden dat *LLBB* een open-accesspublicatie is. Dus de digitale versie is als pdf gewoon te downloaden bij de uitgever. Duidelijk dus dat het een lastige afweging is, die iedereen zelf moet maken. Eén specifieke doelgroep wordt door deze uitgave prima bediend: dat zijn de vele collega's in de medische microbiologie die de afgelopen maanden opeens ook als viroloog naar voren kwamen. Die zijn van harte welkom, maar die missen misschien toch wel iets en dat is juist die historische binding met dit vakgebied. Voor hen is dit werk dus absoluut verplichte lectuur: je bent dan meteen geheel ingevoerd hoe dit vakgebied in Nederland ontstond,

Informatie over de besproken boeken

Leeuwenhoek's Legatees and Beijerinck's Beneficiaries. A History of Medical Virology in The Netherlands.

Gerard van Doornum, Ton van Helvoort, Neeraja Sankaran.

Uitgave: Amsterdam University Press, Amsterdam 2020.

Aantal pagina's: 360

Hardback ISBN 9789463720113, prijs € 49,95

eBook PDF ISBN 9789048544066, download open access via [website](#).

Corona & Co. Een eeuw onderzoek naar virussen in Nederland.

Gerard van Doornum & Ton van Helvoort.

Uitgave: WalburgPers, Zutphen 2020.

Aantal pagina's: 272

Paperback ISBN 9789462495050, prijs € 19,99

Literatuur en bronnen beschikbaar via [website](#).

waar het allemaal om ging in de afgelopen jaren en wie daar een rol in heeft gespeeld. Dat is wel een unieke verdienste van dit boek en dat geldt natuurlijk voor de beide edities.

Dr. Rolf Vreede (1952-2020)

Leo Smeets

Met verslagenheid hebben we kennis genomen van het veel te vroege overlijden van Rolf Vreede (68). Rolf is bijna 32 jaar als arts-microbioloog verbonden geweest aan het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft, vanaf 1 november 1985 tot 31 mei 2017.

Toen Rolf begon was het laboratorium nog zelfstandig en opereerde het onder de naam Stichting Samenwerkende Delftse Ziekenhuizen (SSDZ). Later is het SSDZ opgegaan in het Reinier de Graaf Gasthuis, flink gegroeid en opnieuw verzelfstandigd. Rolf bleef meestal redelijk stoïcijns onder alle veranderingen en bleef zich inzetten voor de dingen die hem aan het hart gingen. Rolf heeft over de jaren heen veel betekend voor de serologie, en het SSDZ genoot nationale faam als verwijzingslaboratorium. Hij heeft als gedreven en betrokken B-opleider tientallen artsen-microbioloog helpen opleiden.

Naast de opleiding van artsen-microbioloog was Rolf een bekend gezicht bij nascholingen, van coassistenten tot huisartsen. Rolf was meer dan drie decennia het vaste gezicht van de microbiologie in Delft en werd gewaardeerd door collega's en aanvragers. Rolf was al vroeg een drijvende kracht achter de werkgroep West van de NVMM,

en heeft samen met de voorzitter van de Werkgroep Oost gezorgd voor een fusie tot de Werkgroep Algemene Medische Microbiologie (WAMM). Ook van de WAMM is Rolf nog lange tijd een drijvende kracht gebleven.

Met Rolf verliest de medische microbiologie iemand die op de achtergrond bleef, maar achter de schermen een betekenisvolle rol speelde voor ons vak. Wij wensen zijn vrouw Clema en dochters Myrna en Kirsten veel sterkte met dit verlies.



Ned Tijdschr Med Microbiol 2020;28:nr3

Promoties

4 september 2020 - N. Kenters

Culture of Disinfection: Practical Issues
on Decontamination in Healthcare
Promotor: prof. dr. A. Voss (CWZ/Radboudumc)
Copromotor: dr. E.G.W. Huijskens
(Albert Schweitzer ziekenhuis)
CWZ, afd. Medische Microbiologie /
Radboudumc Nijmegen,
afd. Medische Microbiologie

afd. Medische Microbiologie & Infectieziekten

23 september 2020 - A.F.A.D. Schauwvlieghe

Risk factors, diagnosis and management of
(azole-resistant) invasive aspergillosis
Promotoren: prof. dr. A. Verbon en
prof. dr. J.J. Cornelissen
Copromotor: dr. B.J.A. Rijnders
Erasmus MC Rotterdam,
afd. Inwendige Geneeskunde /
Sectie Infectieziekten en afd. Hematologie

25 september 2020 - D.L. Loopik

Personalized management in
cervical cancer prevention
Promotoren: prof. dr. L.F.A.G. Massuger en
prof. dr. R.L.M. Bekkers
Copromotoren: dr. W.J.G. Melchers en
dr. A.G. Siebers
Radboudumc Nijmegen,
afd. Gynaecologische oncologie.
Maastricht UMC+, afd. Gynaecologie en Obstetrie

30 september 2020 - H. van der Weide

Development of novel nanomedicines
based on antimicrobial peptides for the treatment
of multidrug-resistant gram-negative pneumonia
Promotor: prof. dr. A. Verbon
Copromotoren: dr. J.P. Hays en
dr. I.A.J.M. Bakker-Woudenberg
Erasmus MC Rotterdam,